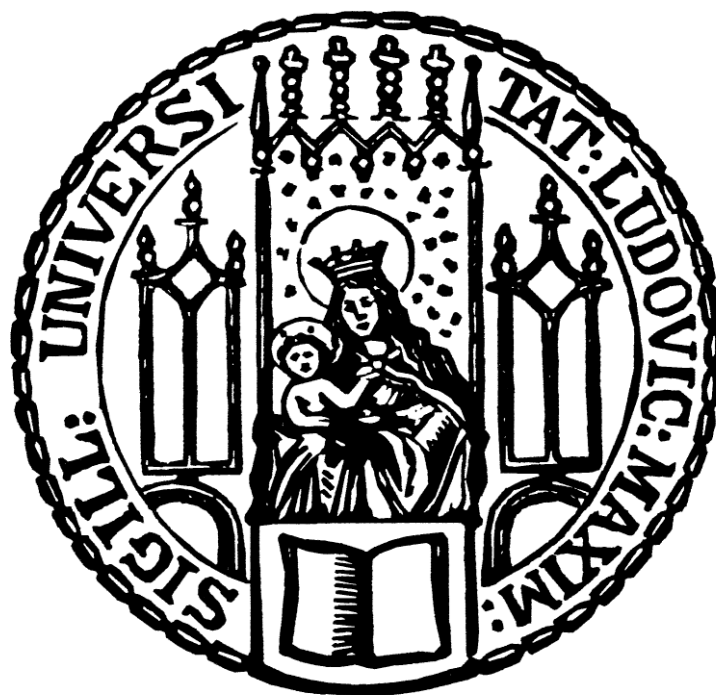


**Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Fakultät
für Chemie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians-
Universität München**



Entwicklung neuer CLK1-Inhibitoren mit antiviraler Aktivität

Christian Aigner
aus
Eggenfelden

2017

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 7 der Promotionsordnung vom 28. November 2011 von Herrn Prof. Dr. Franz Bracher betreut.

Eidesstattliche Versicherung

Diese Dissertation wurde eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, den 30.06.2017

Christian Aigner

Dissertation eingereicht am: 03.07.2017

1. Gutachter: Prof. Dr. Franz Bracher

2. Gutachter: Prof. Dr. Franz Paintner

Mündliche Prüfung am: 28.07.2017

für Sabrina

für meine Familie

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Franz Bracher für seine engagierte und stets wohlwollende Unterstützung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt ebenso den Mitgliedern der Prüfungskommission, insbesondere Herrn Professor Dr. Franz Paintner für die freundliche Übernahme des Koreferats.

Ferner danke ich meinen Kooperationspartnern Professor Dr. Thomas Meyer mit seinem Team am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie (MPI) und Dr. Jens Peter von Kries mit seinem Team am Leibniz-Institut für molekulare Pharmakologie (FMP) in Berlin. Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr. Michael Meyer für die statistische Auswertung der Daten und bei Herrn Dr. Edgar Specker für die freundliche Aufnahme meiner Substanzen in eine Substanzdatenbank bedanken.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr. Oded Livnah von der Hebrew University of Jerusalem für die Anfertigung der Co-Kristallstrukturen.

Meinen Laborkollegen Dr. Kerstin Mautner, Dr. Alois Plodek, Dr. Jürgen Krauss und Martin Untergehrer möchte ich für die stets angenehme Atmosphäre in Labor C2.028 danken.

Allen Kollegen des Arbeitskreises danke ich für die stets gute Zusammenarbeit.

Frau Martina Stadler danke ich für die Durchführung der Agar-Diffusions-Tests und der MTT-Assays. Außerdem möchte ich Frau Anna Niedrig und Herrn Dr. Christoph Müller für die Unterstützung bei der Bestimmung der HPLC-Reinheiten danken.

Den Teams der Analytikabteilungen der Chemie um Herrn Dr. Werner Spahl und der Pharmazie um Herrn Dr. Lars Allmendinger sei für die Durchführung NMR-, IR-spektroskopischer und massenspektrometrischer Messungen und die Hilfe bei analytischen Fragestellungen gedankt.

Ganz besonders danke ich Herrn Dr. Marco Keller für die gute Zusammenarbeit in Lehre und Studentenbetreuung und dass ich in sein Büro einziehen durfte.

Mein größter Dank gilt meiner Familie und natürlich meiner Freundin Sabrina. Sie waren stets für mich da und haben mich in allen schwierigen Situationen meines Lebens unterstützt. Ohne sie wäre vieles nicht möglich gewesen.

Danke

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Themenstellung und Syntheseplanung	9
2.1	Themenstellung	9
2.2	Syntheseplanung.....	15
3	Synthesen	19
3.1	Synthesen von Heteroarylindolen durch <i>de-novo</i> -Synthese der Amino-Heteroaromaten	19
3.1.1	Strukturtyp A: Meridianin-Analoga (3-(2-Aminopyrimidin-4-yl)indole).....	19
3.1.2	6-Azaindole	23
3.1.3	Strukturtyp B: 6-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin und 6-(1-Methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin	27
3.1.4	Strukturtyp C: 5-(1 <i>H</i> -Indol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin und 5-(1-Methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin	34
3.1.5	Strukturtypen D und E: Isoxazolyndole (Bachelorarbeit Julia Simon)	36
3.1.6	Strukturtypen F und G: Aminopyrazole	43
3.1.7	Strukturtyp H: Aminotriazole durch 1,3-dipolare Cycloaddition (Huisgen-Reaktion, Klick-Chemie)	45
3.1.7.1	Versuche zur Abspaltung der Benzylschutzgruppe mittels Wasserstoff, Pd/C.....	48
3.1.7.2	Birch-Reduktion zur Abspaltung der Benzylschutzgruppe.....	49
3.1.7.3	Oxidative Methoden zur Abspaltung einer <i>p</i> -Methoxybenzylschutzgruppe	50
3.1.7.4	Abspaltung der SEM-Schutzgruppe.....	51

3.2	Synthese von 3-Heteroarylindolen mittels Pd-katalysierter Kreuzkupplungsreaktionen	54
3.2.1	7-Azaindole	73
3.2.2	Indol-2-carbonsäuremethyl/-ethylester und 2-Phenylindol als Strukturmotiv	73
3.2.3	Darstellung von 2,4-Diaminopyrimidinen vom Typ B mittels MBSC	85
3.2.4	Methylierung des Aminopyrimidin-Stickstoffs	86
3.2.5	Einführung verschiedener Substituenten am Indol-Stickstoff	87
3.3	Exkurs: 3-Halogenindole als antimykotische Verbindungen	94
4	Biologische Prüfung	97
4.1	Agar-Diffusionstest	97
4.1.1	Testergebnisse	99
4.1.2	Diskussion der Testergebnisse	103
4.2	MTT-Test	105
4.2.1	Testergebnisse	106
4.2.2	Diskussion der Testergebnisse	108
4.3	Co-Kristallisation	109
4.3.1	Aminopyrimidine Typ 1	110
4.3.2	Aminopyrimidine Typ 2	114
4.3.3	Aminopyrazine Typ 1	115
4.3.4	Aminopyrimidine Typ 3	117
4.3.5	Aminopyridin	122
4.3.6	Aminoisoxazole	123
4.3.7	Aminotriazol	125
4.4	Testung auf Kinase-inhibitorische und antivirale Aktivität am Leibniz-Institut für molekulare Pharmakologie (FMP) und am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie (MPI) in Berlin	127
4.4.1	Testergebnisse	127
4.4.2	Diskussion der Testergebnisse	137

5	Zusammenfassung.....	139
6	Experimenteller Teil	153
6.1	Geräte und Parameter	153
6.2	Allgemeine Synthesevorschriften	156
6.3	Beschreibung der Substanzen	157
6.4	Arbeitsmethoden der biologischen Testungen	249
6.4.1	Agar-Diffusions-Test.....	249
6.4.2	MTT-Test	250
7	Verzeichnisse.....	251
7.1	Abkürzungsverzeichnis	251
7.2	Literaturverzeichnis	254

1 Einleitung

In den letzten 30 Jahren wurden Proteinkinasen zu einem der wichtigsten Drug Targets und können somit als „Major drug targets of the twenty-first century“ bezeichnet werden^[1]. Proteinkinasen sind Enzyme, die die reversible Phosphorylierung von Proteinen katalysieren. Die Übertragung eines Phosphatrestes stellt einen wesentlichen post-translationalen Signal- und Regulationsmechanismus sowohl inter- wie auch intrazellulär dar, wodurch eine Reihe von Prozessen, wie Metabolismus, Transkription, Zellzyklus, Dynamik des Zytoskeletts, Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Apoptose reguliert wird^[2,3]. Deshalb stellen Kinase-Inhibitoren vor allem im Bereich der Onkologie eine sehr bedeutende Therapiemöglichkeit dar. Außerdem kann eine Deregulierung der Kinase-Funktion zu immunologischen und neurologischen Erkrankungen, ebenso wie zu Infektionen und metabolischen Störungen führen^[4]. Durch die Phosphorylierung wird einerseits die Konformation der Proteine und damit deren Fähigkeit zur enzymatischen Reaktion und Interaktion mit anderen Proteinen in Signalkaskaden beeinflusst und andererseits dienen phosphorylierte Tyrosinreste in Proteinen als Bindestellen für spezielle Domänen, wodurch diese Adapter-Proteine zu Multiproteinkomplexen führen und das extrazelluläre Signal an intrazelluläre Signalkaskaden weiterleiten können^[5]. Die Aktivität der Proteine wird also maßgeblich durch die Phosphorylierung beeinflusst. Diese Modifikation ist reversibel, wobei die Phosphatgruppen mittels Phosphatasen durch Hydrolyse wieder entfernt werden (Abbildung 1)^[5].

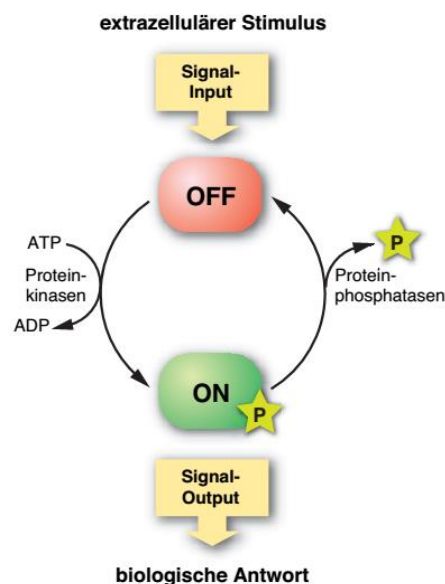


Abbildung 1: Beziehung zwischen Protein-Phosphorylierung und Dephosphorylierung als molekularer Schalter zur Regulation von Protein-Aktivitäten^[5]

Proteinkinasen gehören zur Familie der ATP-abhängigen Phosphotransferasen. Die Gesamtheit aller menschlichen Kinasen wird durch den Begriff „Kinom“ beschrieben; das Dendrogramm des humanen Kinoms ist in Abbildung 2 dargestellt. Eine Sequenzierung des menschlichen Genoms ergab, dass 1.7 % aller Gene für 518 verschiedene Proteinkinasen kodieren. Es wurden 478 eukaryotische Proteinkinasen (ePK) und 40 atypische Proteinkinasen (aPK) identifiziert^[3]. Proteinkinasen können außerdem in Gruppen, Familien und Subfamilien untergliedert werden^[3,6]. Innerhalb der Gruppen werden sie nach deren Substrate unterschieden. Die Übertragung der γ -Phosphatgruppen von Adenosintriphosphat (ATP) (oder GTP) auf Proteine erfolgt entweder auf die alkoholische Hydroxylgruppe von Serin bzw. Threonin oder auf die phenolische Hydroxylgruppe von Tyrosin^[6].

Die für diese Arbeit relevante Proteinkinase CLK1 gehört zur Gruppe CMGC. Diese umfasst die Kinasefamilien CDK (Cyclin-abhängige Kinase), MAPK (Mitogen-aktivierte-Proteinkinase), GSK (Glykogen-Synthase-Kinase) und CLK (cdc2 (cell division cycle)-like kinase)^[6]. Die Familie der CLKs ist weiter in 4 Isoformen CLK1-4 untergliedert. In deren katalytischer Domäne findet sich das hochkonservierte Aminosäuremotiv EHLAMMERILG, weshalb CLK Kinasen zur Familie der ubiquitär vorkommenden LAMMER-Kinasen gezählt werden^[7,8]. LAMMER-Kinasen können in vitro und in vivo sowohl an Serin-/Threonin- wie auch an Tyrosin-Resten autophosphoryliert werden und werden daher als Kinasen mit dualer Spezifität bezeichnet^[7]. Die Proteinkinasen CLK und SRPK phosphorylieren das SR-Protein – dessen Proteindomäne besteht aus den Aminosäuren Serin (S) und Arginin (R)^[7] – und verändern dadurch die Lage und die Funktion des SR-Proteins im Zellkern^[9]. Dieses ist einerseits beim alternativen Spleißen der prä-mRNA und andererseits an weiteren Faktoren der Zellreifung beteiligt^[10,11]. CLK1 beeinflusst dadurch indirekt Prozesse des alternativen Spleißens und die Bildung diverser Protein-Isoformen und spielt somit eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Tumorerkrankungen, einigen Erbkrankheiten, sowie neurodegenerativen Erkrankungen^[12,13].

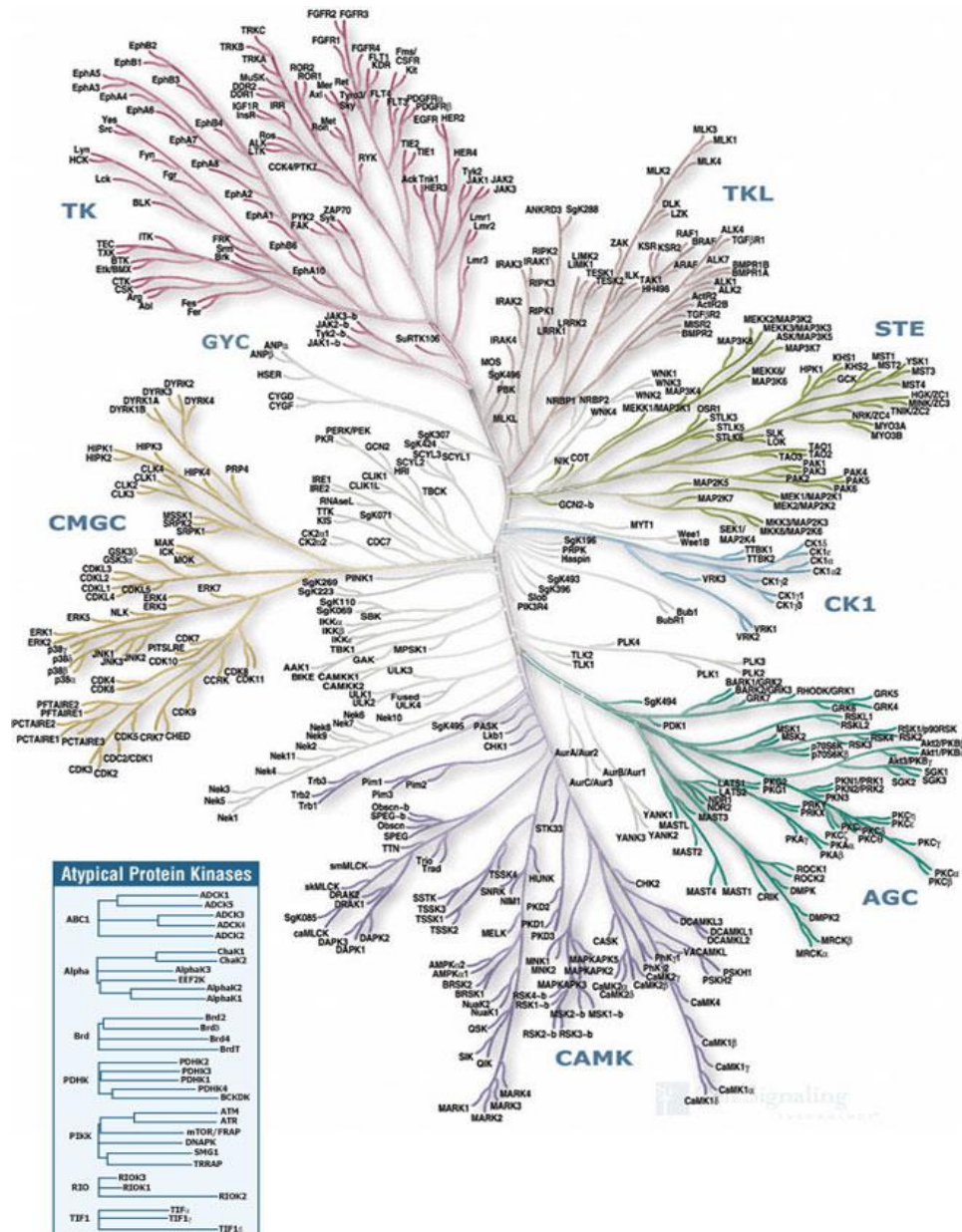


Abbildung 2: Dendrogramm des humanen Kinoms^[5]; gezeigt sind die phylogenetischen Beziehungen zwischen allen 518 Proteinkinasen des menschlichen Genoms (Abkürzungen: TK: Tyrosinkinasen; TKL: Tyrosinkinase-abhängige Kinasen; STE: Kinasen mit Ähnlichkeiten zu Steril-7, Steril-11- und Steril-20-Kinasen aus Hefe; CMGC: Zusammenfassung von CDK (Cyclin-abhängige Kinase), MAPK (Mitogen-aktivierte-Proteinkinase), GSK (Glykogen-Synthase-Kinase) und CLK (Cdc2-ähnliche Kinase); CK1: Caseinkinase-1; AGC: Zusammenfassung der Proteinkinase (PK) A, G und C; CAMK: Calmodulin-abhängige Proteinkinase

Über einen Zusammenhang zwischen Viruserkrankungen und CLK1-Inhibitoren berichteten kürzlich mehrere Arbeitsgruppen. Zu *et al.*^[14] und Karlas *et al.*^[15] fanden durch ein genomweites RNA Screening heraus, dass CLK1 einen Einfluss auf die Vermehrung von Influenza-Viren hat. Für den unselektiven CLK1-Inhibitor **TG003** (Abbildung 3) konnte bereits gezeigt werden, dass er in der Lage ist, die Vermehrung von Influenza-Viren in A549-Zellen um über 90% zu reduzieren, ohne dabei ersichtliche toxische Effekte auf die Zellen auszuüben^[15].

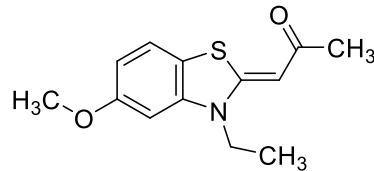


Abbildung 3: Unselektiver CLK1-Inhibitor **TG003**^[16]

Karlas *et al.*^[17] identifizierten zudem durch ein genomweites „loss-of-function Screening“ eine Reihe von Proteinen, die das Chikungunya-Virus (CHIKV) für seine Vermehrung in der menschlichen Wirtszelle benötigt. Dabei fanden sie heraus, dass die folgenden sechs Targets bzw. Signalwege in menschlichen Zellen signifikant daran beteiligt sind: vATPase (vakuolar-Typ H⁺-ATPase), die Proteinkinase CLK1 (cdc2-like kinase 1) und FLT4 (fms-related tyrosine kinase 4), Calmodulin-Signalwege, Fettsäuresynthese und KAT5 (K (Lysin) Acetyltransferase 5). Diese Targets eröffnen die Option, mit entsprechenden Inhibitoren die Vermehrung des CHIKV im menschlichen Körper zu hemmen. An einer Entwicklung entsprechender selektiver Inhibitoren als potenzielle Virustatika besteht somit großes Interesse.

Bei einer Epidemie im Jahre 1952 in Südost-Tansania wurde das Chikungunya-Virus im Makonde-Plateau entdeckt^[18,19]. Die auftretenden Symptome des Chikungunya-Fiebers (CHIKF) wurden bereits im 18. Jahrhundert beschrieben^[20]. Der Name Chikungunya entstammt dem Verb „kungunyala“ aus der Sprache der Makonden, einem Bantuvolk im Südosten Tansanias, und bedeutet „sich zusammenkrümmen“^[19,21]. Dies leitet sich von den auftretenden Arthralgien infizierter Personen ab. Das Chikungunya-Virus (CHIKV) ist ein in Moskitos vorkommender Semliki Forest Virus Komplex aus der Gattung *Alphavirus* (Arbovirus Gruppe A) und gehört zur Familie der *Togaviridae*^[22]. Der Vektor des CHIKV sind Stechmücken der Gattung *Aedes*. Als Hauptüberträger galt bis 2005 vor allem *Aedes aegypti* (Ägyptische Tigermücke). Beim Ausbruch des Chikungunya-Fiebers 2005 in La Réunion, einer französischen Insel im Indischen Ozean, wurde das Virus hauptsächlich von der bis dato für CHIKV untypischen Moskito-Art *Aedes albopictus* (Asiatische Tigermücke) übertragen^[23]. Diese war bis dahin nur als Überträger von Dengue-Virus und anderen Arboviren-Arten bekannt. *Aedes albopictus* war ursprünglich in Südostasien beheimatet, hat mittlerweile jedoch seinen Lebensraum auf mindestens zwölf europäische Staaten und auf rund 25 % der Vereinigten Staaten von Amerika ausgeweitet (Abbildung 4). Diese Moskito-Art ist sowohl im ländlichen wie auch im urbanen Raum lebensfähig. Die extreme Resistenz ihrer Eier gegen Trockenheit und die adaptive Mutation des Virus zur Vermehrung in *Aedes albopictus* machen diese Stechmücken-Art zu einem besonders geeigneten Überträger des CHIKV^[23].

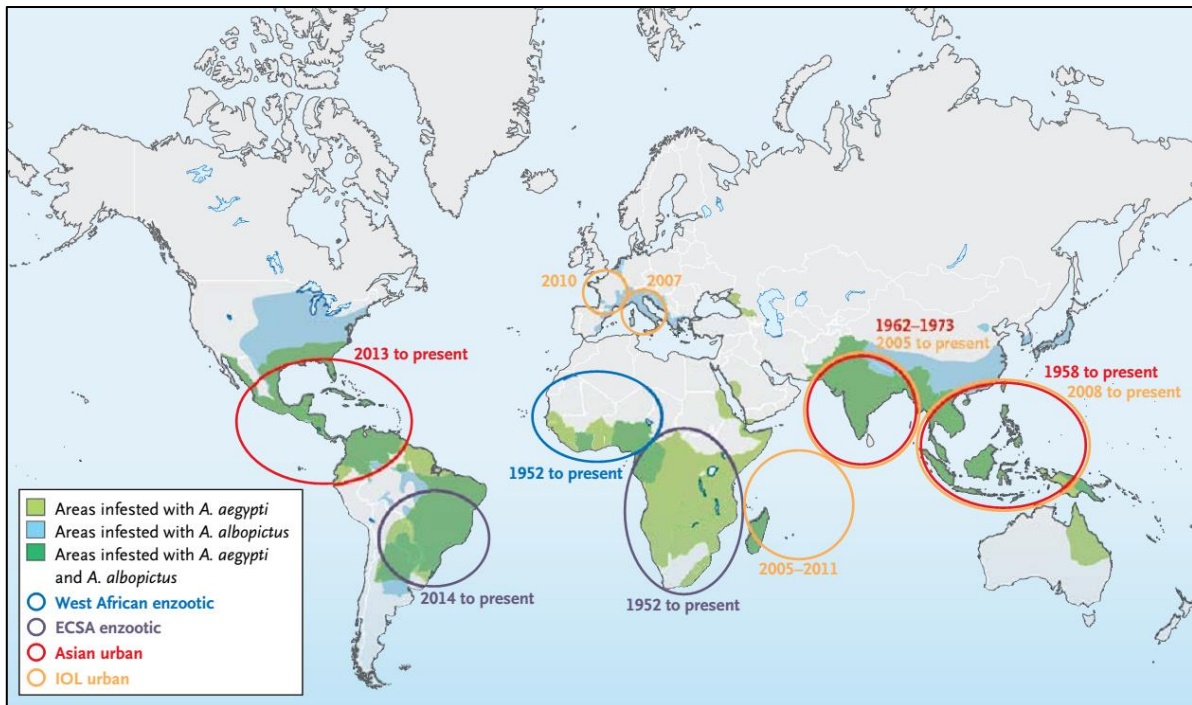


Abbildung 4: Ursprung und Ausbreitung des Chikungunya-Virus und seiner Überträger; IOL (Indian Ocean Lineage), ECSA (eastern, central and southern African)^[24]

Reproduced with permission from *N. Engl. J. Med.*, **2015**, 372, 1231–1239, Copyright Massachusetts Medical Society

Im Vergleich zu anderen durch Arboviren ausgelöste Infektionen treten bei mehr als 96 % der mit CHIKV infizierten Personen Symptome auf, wohingegen nur etwa 50 % oder weniger der Infizierten mit Dengue-Virus einen symptomatischen Krankheitsverlauf zeigen^[25]. Nach einer Inkubationszeit von 3 bis 12 Tagen nach einem Insektenstich beginnt die akute Phase des CHIKF^[18]. Die klinischen Symptome sind dabei kaum von denen des Dengue- bzw. Zika-Fiebers zu unterscheiden^[26]. Die akute Phase ist bei CHIK-Fieber typischerweise durch rasch einsetzendes hohes Fieber, Schüttelfrost, Hautausschlag, Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, sowie starke Gelenk- und Rückenschmerzen gekennzeichnet^[27] und dauert einige Tage bis wenige Wochen an^[23]. In dieser Zeit wächst die Viruslast auf bis zu 10^8 Viruspartikel pro Milliliter Blut, die Plasmakonzentration von Interferon Typ 1 beträgt 0.5 – 2 ng/mL und es werden weitere proinflammatorische Cytokine und Chemokine gebildet^[23]. Im Anschluss daran beginnt die chronische Phase mit persistierenden Polyarthralgien und Steifigkeit, die bis zu einigen Jahren andauern kann^[23]. Bei 49 % der Patienten konnten auch nach 9 Monaten Symptome beobachtet werden^[28]. Die auftretenden Gelenkschmerzen stellen ein entscheidendes klinisches Unterscheidungsmerkmal von CHIK- zu Dengue-Fieber dar. In schlimmen Fällen von Chikungunya-Fieber entwickeln die Infizierten Enzephalopathie, Enzephalitis, Myocarditis, Hepatitis oder Multiorganversagen^[24]. Diese seltenen Formen enden meist tödlich (1 von 1000), wobei sich die höchste Sterblichkeit bei Neugeborenen, Immungeschwächten oder Älteren nachweisen lässt^[25].

Das hohe Reiseaufkommen von mehr als 50 Millionen Menschen aus westlichen Industriestaaten in tropische Entwicklungsländer^[29] und die hohe Virämie bei infizierten Reisenden, die aus endemischen Gebieten zurückkamen, führten zu einer Ausbreitung des CHIKV in neue Regionen. Die Anpassung des Virus an *Aedes albopictus* und die Ausbreitung dieser Stechmücken-Art auf gemäßigte Zonen wie Südeuropa, Nordamerika und weite Teile Asiens trägt ebenfalls dazu bei. So wurde seit dem ersten großen Ausbruch 1952 in Tansania vereinzelt von CHIK-Fieber in Afrika und Asien berichtet. Seit Anfang 2000 treten in einigen dieser Länder nach über 20 jähriger Unterbrechung Epidemien von Chikungunya-Fieber auf. Dieses Neuauftreten von CHIKF nach einer längeren Phase ohne dokumentierter Fälle unterscheidet Chikungunya von den anderen durch Vektoren übertragene Krankheiten, wie Dengue, und birgt daher eine große Gefahr erneuter Epidemien^[30].

In den letzten Jahren wurden einige Epidemien dokumentiert. Von 1999 bis 2000 wurden ca. 50 000 Personen in der Demokratischen Republik Kongo infiziert^[29], 2001 bis 2003 wurde von einer Epidemie in Indonesien mit 5 821 Fällen von CHIKF berichtet^[30]. Im Jahr 2005 breitete sich eine Epidemie auf den Inseln im Indischen Ozean aus. Die Zahl der ursprünglich 5 000 Infizierten auf den Komoren weitete sich auf die Inseln La Réunion, Mayotte, Mauritius und die Seychellen aus. In La Réunion wurde etwa 35 % der Bevölkerung (266 000 von 770 000 Bewohnern) mit CHIKV infiziert und es traten 248 Todesfälle aufgrund dieser Infektion auf^[29]. Der Ausbruch auf den Inseln im Indischen Ozean und die Ausweitung der Epidemie auf Madagaskar und Indien wurden durch eine Mutation des ostafrikanischen CHIKV ausgelöst. Dabei berichteten die Gesundheitsbehörden von über 1.1 Millionen Patienten mit Symptomen und über 100 000 im Labor bestätigten Fällen^[29]. Zusätzlich wurden CHIKF Fälle in den USA^[31] und Europa^[32,33] dokumentiert. Die Infektionen wurden durch Reisende von den infizierten Inseln im Indischen Ozean in das jeweilige Heimatland transportiert. Vor allem in Frankreich traten vermehrt CHIKV-Infektionen (766 importierte Fälle) zwischen April 2005 und Juni 2006 auf^[32]. Aber auch in Italien wurde im Juli und August 2007 von 205 Fällen mit Chikungunya-Fieber in der Provinz Ravenna berichtet^[34]. Im Jahr 2013 brach CHIKF auf St. Martin aus und breitete sich anschließend auf andere Karibische Inseln und nach Zentral- und Südamerika aus. Die „Pan American Health Organization“ berichtete von rund 1.8 Millionen Verdachts- und 265 Todesfällen in Amerika im Zeitraum von 2013 bis Dezember 2015^[26]. Aktuell (Stand: Nov. 2016) treten vermehrt Fälle von Chikungunya-Fieber im Südamerikanischen Raum, besonders in Brasilien, auf. Im Jahr 2016 wurden dem Gesundheitsministerium 251 000 Fälle von CHIKF gemeldet, wohingegen nur 210 000 Menschen mit Zika-Virus infiziert wurden. Im Vergleich zu 2015 hat sich die Fallzahl von 26 435 Fällen fast verzehnfacht und auch die Zahl der Todesfälle ist rasant von 6 auf 138 angestiegen^[35].

Derzeit ist weder eine kausale Therapie noch ein Impfstoff gegen das Chikungunya-Virus verfügbar, jedoch befinden sich einige wenige antivirale Substanzen und monoklonale Antikörper zur Behandlung des Chikungunya-Fiebers in der klinischen Entwicklung. Ein Beispiel dafür ist das Pyrazincarboxamid Favipiravir (T-705) (Abbildung 5), das als selektiver RNA-Polymerase-Inhibitor zur Behandlung von Infektionen mit Influenza- und weiteren RNA-Viren eingesetzt wird^[27,36].

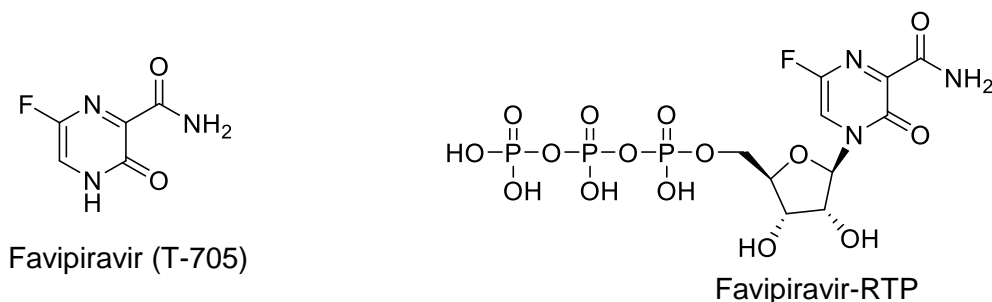


Abbildung 5: Favipiravir (T-705) und dessen aktive Form Favipiravir-Ribofuranosyl-5'-triphosphat (Favipiravir-RTP)^[36,37]

Der antivirale Effekt von Favipiravir-RTP beruht vermutlich darauf, dass die virale RNA-Polymerase Favipiravir-RTP fälschlicherweise als Purin Nukleotid erkennt^[36]. In Mäusen konnte bereits eine Verringerung der Sterblichkeit um mehr als 50 % und eine Verhinderung neurologischer Folgeerkrankungen bei Behandlung mit Favipiravir nachgewiesen werden^[27]. Weitere Arbeitsgruppen untersuchen seit dem Ausbruch von Ebola 2014 den Einsatz von Favipiravir auch bei Infektionen mit dem Ebola-Virus^[38,39].

Da im Arbeitskreis Bracher in der Vergangenheit schon potente und selektive Inhibitoren der Proteinkinase CLK1 entwickelt worden waren, sollten auf Basis dieser Leitstrukturen neue CLK-Inhibitoren entwickelt und hinsichtlich ihrer antiviralen Aktivität getestet werden. Die Entwicklung potenzieller Wirkstoffe gegen Viruserkrankungen, insbesondere Chikungunya-Virus, stellt aufgrund der steigenden Fallzahlen und der schnellen Verbreitung des Vektors (*Aedes*-Moskito) ein aktuelles Thema dar und wird in der folgenden Arbeit näher erläutert.

2 Themenstellung und Syntheseplanung

2.1 Themenstellung

Huber^[40] konnte bereits in seiner Doktorarbeit zeigen, dass Hybride aus dem Alkaloid Bauerin C und 4-Cyano-1,2,3,4-tetrahydro-1-oxo- β -carbolin gute Aktivitäten an CLK1 besitzen. Bei der Synthese dieser anvisierten tricyclischen Hybride wurde mit dem Enaminonitril **KH-CB19** zufällig eine Verbindung mit einer 6,7-Dichlorindol-Partialstruktur, welche an Position 2 und 3 substituiert ist, gefunden, die sich als hochpotenter und zugleich selektiver Inhibitor der CLK1 erwies^[40].

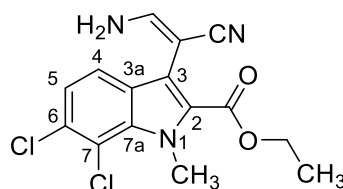


Abbildung 6: **KH-CB19**^[40]

KH-CB19 (Abbildung 6) zeigt eine sehr hohe inhibitorische Aktivität ($IC_{50}=20$ nM)^[16] und Selektivität an CLK1/CLK4. Zudem wurde für **KH-CB19** eine antivirale Wirkung nachgewiesen. Die Hemmung der CHIK-Virus Replikation wurde mit einer Aktivität von $IC_{50}=3.36$ μ M bestimmt^[17]. Anhand einer Co-Kristallstruktur konnte bewiesen werden, dass **KH-CB19** in der hinge region der CLK1-Kinase nicht mit den für ATP-kompetitive Inhibitoren typischen Wasserstoffbrückenbindungen, sondern mit einer Chlorbrücke wechselwirkt (Abbildung 7, linkes Bild). Der Chlor-Substituent an C-6 bildet dabei mit dem Sauerstoff von Glu242 die Chlorbrücke mit einem Abstand von 2.842 Å aus^[16]. Der Abstand zum zweit nächsten Heteroatom (Stickstoff von Leu244) ist mit 3.855 Å deutlich länger.

Beim Vergleich des Bindungsmodus von **KH-CB19** mit dem von ATP (Abbildung 7, rechtes Bild) imitiert das Chlor an C-6 die Aminogruppe, die üblicherweise bei Kinase-Inhibitoren oder dem natürlichen Substrat ATP eine Wasserstoffbrückenbindung in der hinge region eingeht^[16]. Das Chlor-Atom an Position 7 hingegen liegt außerhalb der Reichweite von Bindungspartnern und bildet somit keine Chlorbrücke. Es bildet lediglich gewöhnliche lipophile Interaktion mit Protein-Seitenketten aus^[16].

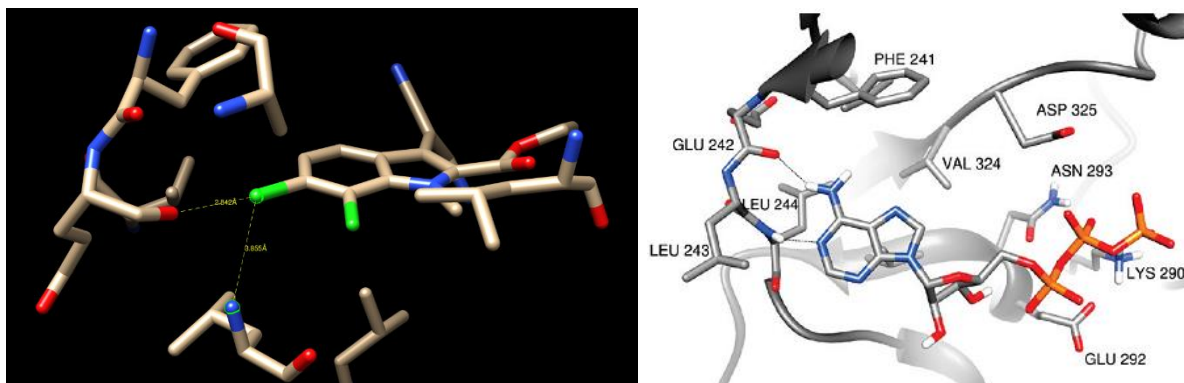


Abbildung 7: Chlorbrücken von **KH-CB19** in der hinge region (links); Docking Studie von ATP in der Bindungstasche (rechts)^[41]

Die Enaminonitril-Partialstruktur von **KH-CB19** ist in Richtung Rückseite der Bindungstasche orientiert und bildet drei Wasserstoffbrückenbindungen aus. Der Nitril-Stickstoff wechselwirkt mit dem Stickstoff von Lys191 mit einem Abstand von 2.930 Å und die Aminogruppe bildet zwei Bindungen aus; eine zum Sauerstoff von Glu292 mit einem Abstand von 2.984 Å und eine zur Seitenkette von Asn293 mit einem Abstand von 2.990 Å (Abbildung 8)^[16].

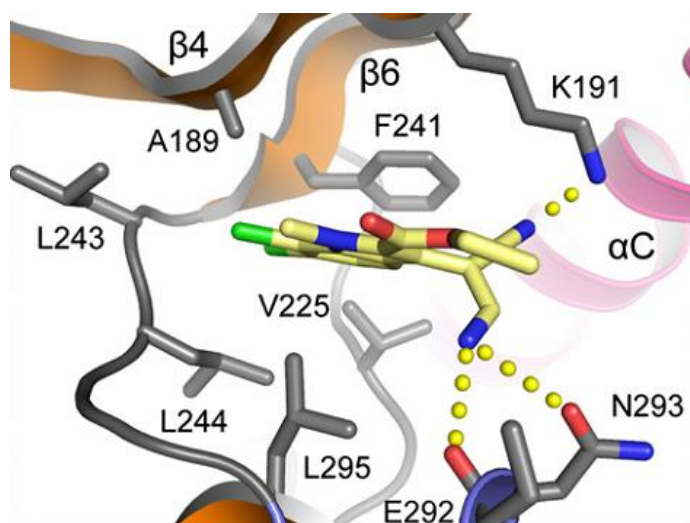


Abbildung 8: Wasserstoffbrückenbindungen der Enaminonitril-Partialstruktur von **KH-CB19** mit CLK1^[16]

In Kooperation unserer Arbeitsgruppe mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Thomas Meyer am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie (MPI) und dem Leibniz-Institut für molekulare Pharmakologie (FMP) in Berlin sollten basierend auf der Leitstruktur **KH-CB19** (Abbildung 6) neue CLK1-Inhibitoren synthetisiert und deren Struktur-Aktivitäts-Beziehungen sowohl hinsichtlich der Hemmung der Kinase als auch der Hemmung der CHIKV-Replikation analysiert werden.

Eine mögliche Korrelation zwischen der Potenz bzgl. CLK1-Hemmung und der antiviralen Potenz sollte aus den Daten dieser Arbeit erörtert werden.

Ziel meiner Arbeit war es daher, verschiedene Strukturanaloga (Abbildung 9) zu synthetisieren, die einen ähnlichen Bindungsmodus an der CLK1 wie **KH-CB19** aufweisen, bei denen aber das Enaminonitril durch stabile bioisostere Heteroaromaten ersetzt ist. Enamine zeigen im wässrigen Milieu chemische Instabilität, wobei sie unter Säurekatalyse zu Carbonylverbindungen (bei **KH-CB19** wäre es ein β -Cyanoaldehyd) hydrolysiert werden. Außerdem ist bei der Synthese von **KH-CB19** eine nachträgliche Trennung des E/Z-Gemisches erforderlich. Die Zielverbindungen waren somit allgemein Indole mit einem Amino-Heteroaromaten an C-3, wobei die Aminogruppe am Ring die primäre Aminogruppe des Enaminonitrils der Leitstruktur (als H-Brücken-Donator) und ein N-Atom im fünf- oder sechsgliedrigen heterocyclischen Ring den Stickstoff der Cyanogruppe als H-Brücken-Akzeptor imitieren sollte. Die Imitation der essenziellen E-Konfiguration des **KH-CB19** wäre durch diese Rigidisierung im heteroaromatischen Ring automatisch gegeben.

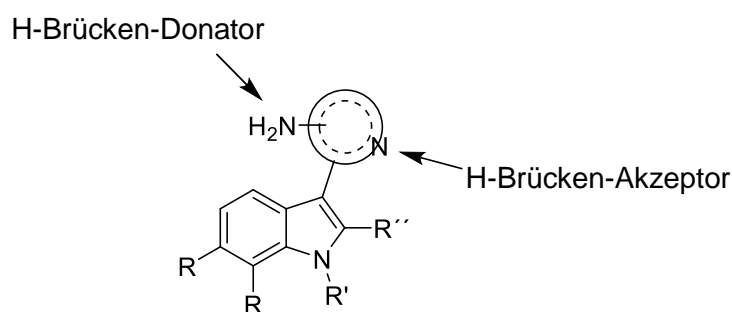


Abbildung 9: Allgemeine Zielstruktur (R=H, Cl; R'=H, CH₃, C₂H₅, CH₂CN; R''=H, COOCH₃, COOC₂H₅, C₆H₅)

Inspiriert war dieses Design auch durch Alkaloide mit Pyrrol- bzw. Indol-Grundkörper sowie einem Aminopyrimidyl-Rest, für die teils schon signifikante Kinase-inhibitorische Eigenschaften bekannt sind. Meridianine, Merioline und Varioline, die aus marinen Organismen isoliert wurden, stellen eine repräsentative Auswahl derartiger Alkaloide dar (Abbildung 10)^[42,43].

Als Vorlage für den Indol-Grundkörper diente das Alkaloid Bauerin C, das aus der Blaualge *Dichotrix baueriana* isoliert werden konnte^[44] und bereits die Leitstruktur von **KH-CB19** darstellte. Besonders die 6,7-Dichlorindol-Partialstruktur war von großer Bedeutung für den Bindungsmodus von **KH-CB19** an CLK1^[40].

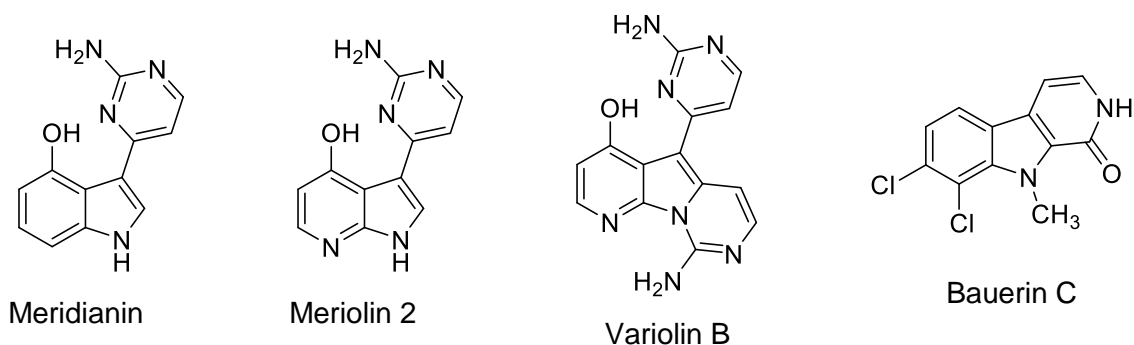


Abbildung 10: Biologisch aktive Verbindungen aus marinen Organismen

Die genannten marinen Alkaloide inhibieren unterschiedliche Proteinkinasen, wie CDK, GSK-3, cyclic nucleotide-dependent kinase und CK1. Sie zeigen ebenfalls potente zytotoxische Aktivitäten gegen verschiedene Tumorzelllinien^[41,42,43,45].

Der Einfluss der beiden Chlor-Substituenten auf die antivirale Eigenschaft gegen CHIKV sollte durch unterschiedliche Substitutionsmuster am Indol-Grundgerüst überprüft werden. Einerseits sollten Indole mit dem aus Bauerin C bekannten 6,7-Dichlorindol-Muster (Abbildung 10), andererseits aber auch 6-Azaindole bzw. 7-Azaindole (Abbildung 11) hergestellt werden, um weitere mögliche Bindungsmodi in der hinge region zu überprüfen.

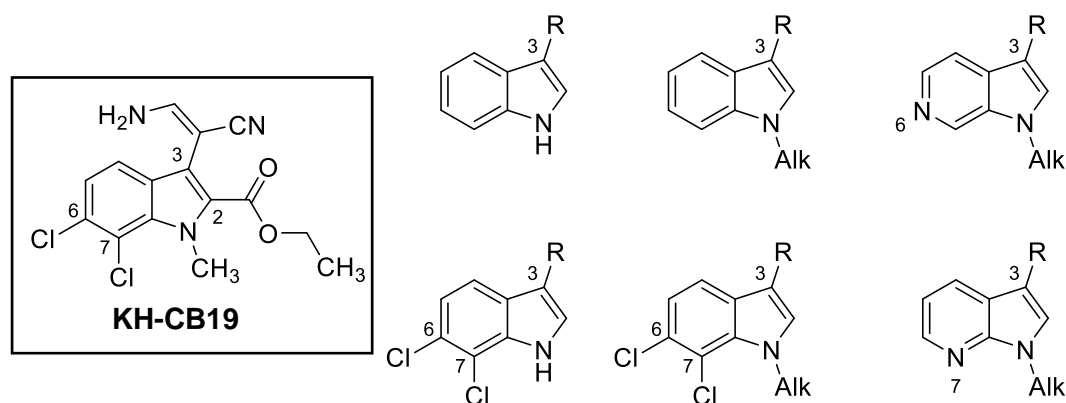


Abbildung 11: Verschiedene bicyclische Grundkörper abgeleitet vom 6,7-Dichlorindol-Grundkörper der Leitstruktur **KH-CB19** (Kasten)

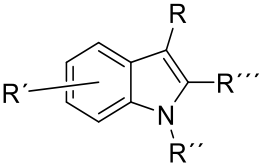
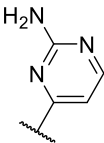
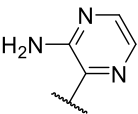
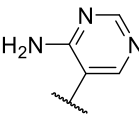
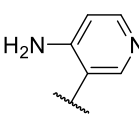
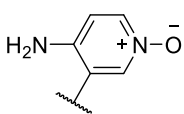
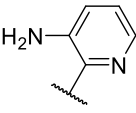
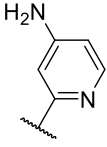
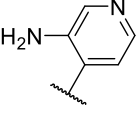
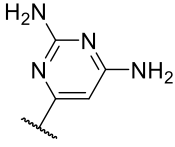
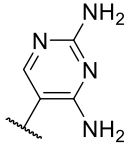
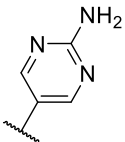
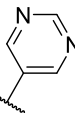
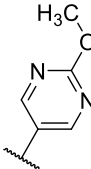
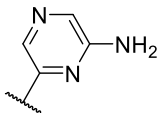
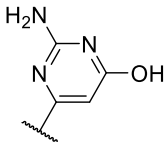
Die Leitstruktur **KH-CB19** trägt an C-2 einen Ethylester als Substituent, wobei keinerlei Wechselwirkungen dieser Estergruppe mit CLK1 in der Co-Kristallstruktur (Abbildung 8) zu erkennen sind. Hilz^[46] stellte in seiner Arbeit verschiedene, an C-2 substituierte Analoga von **KH-CB19** dar. Dabei lieferte das 2-Phenyl-Analogon vergleichbare und das an C-2 unsubstituierte Analogon minimal schlechtere Ergebnisse im Kinase-Screening als **KH-CB19**.

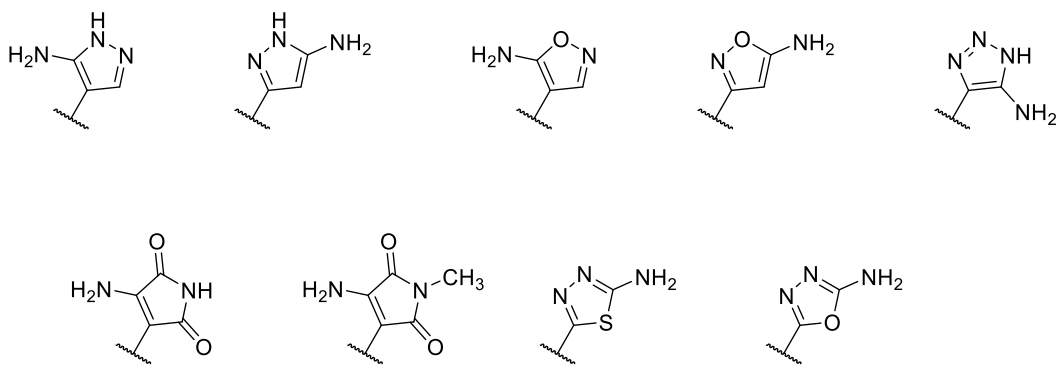

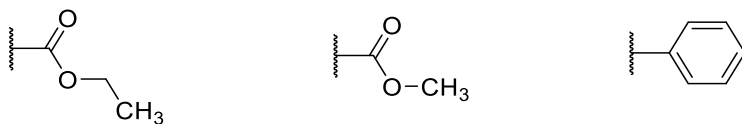
Weitere Substituenten an C-2, wie Methylester oder Amid, führten hingegen zu einem Verlust der Affinität zu CLK1. Daher sollten nach Optimierung des Restes an C-3 zusätzlich bei den besten Verbindungen verschiedene Substituenten an C-2 eingeführt und deren Einfluss auf die Aktivität untersucht werden.

Außerdem sollte der Einfluss verschiedener Substituenten am Indol-Stickstoff überprüft werden. Es sollten Analoga mit aliphatischen Resten am Stickstoff (Methylgruppe wie bei **KH-CB19**) sowie jeweils auch das freie NH Analogon hergestellt werden. Ferner, basierend auf Wurzlbauers^[47] DYRK-Inhibitoren (welche auch immer CLKs hemmen) sollte deren sehr aktiver Cyanomethylrest am Indol-Stickstoff getestet werden. Möglicherweise kann sich dadurch eine weitere Wechselwirkung zum Enzym ausbilden, wodurch sich die Aktivität bzw. Selektivität steigern könnte.

Tabelle 1 zeigt die geplanten bicyclischen Grundkörper und Strukturvariationen. Alle Zielverbindungen sollten sowohl auf CLK1-inhibitorische Eigenschaften als auch auf Aktivität gegen CHIKV getestet werden.

Tabelle 1: Geplante Variationen der Leitstruktur **KH-CB19**

					
R=					
					
					

R=	
R' =	H, Cl (v. a. 6,7-Dichlor), sowie Azaindole (siehe Abbildung 11)
R'' =	
R''' =	

Es sollte ferner versucht werden, bei geeigneten Amino-Heteroaromaten an C-3 der Indole die Donor-Gruppen (NH_2) durch anschließende N-Mono- bzw. N,N-Dimethylierung bzw. die Akzeptor-Gruppe (ringständiges N) zu N-Oxiden zu modifizieren, um weitere Erkenntnisse zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zu erhalten.

Zusammengefasst war geplant, den Donor und den Akzeptor durch einen Ringschluss (Abbildung 9, Tabelle 1) in einem starren System zu verankern. Die Aminogruppe als H-Brücken-Donor an einem stickstoffhaltigen Heteroaromaten, der seinerseits als H-Brücken-Akzeptor dient, sollte daher das wiederkehrende Element in allen Zielverbindungen sein. Neben der Ermittlung des optimalen Abstands von Donor zu Akzeptor war ebenfalls geplant den Winkel zwischen Donor/Akzeptor und dem Indol zu variieren. Als Heteroaromaten wurden sowohl fünfgliedrige als auch sechsgliedrige Ringsysteme in Betracht gezogen. Außerdem sollten durch Variation der Donor-Gruppe und durch unterschiedliche Substitutionsmuster des Heteroaromaten weitere Struktur-Aktivitäts-Beziehungen abgeleitet werden. Um den Platzbedarf des Inhibitors in der Bindungstasche und weitere Wechselwirkungen zum Protein zu analysieren, sollten zusätzlich Co-Kristallstrukturen meiner Verbindungen mit CLK1 angefertigt werden. Eine weitere Kooperation mit Prof. Dr. Oded Livnah von der Hebrew University of Jerusalem sollte dies möglich machen.

Zum Aufbau der gewünschten Verbindungen sollte ein möglichst variabler Syntheseweg entwickelt werden, der ausgehend von verschiedenen substituierten, gut zugänglichen Indol-Bausteinen das Einführen von verschiedenen Amino-Heteroaromaten an Position 3 des Indols zulässt.

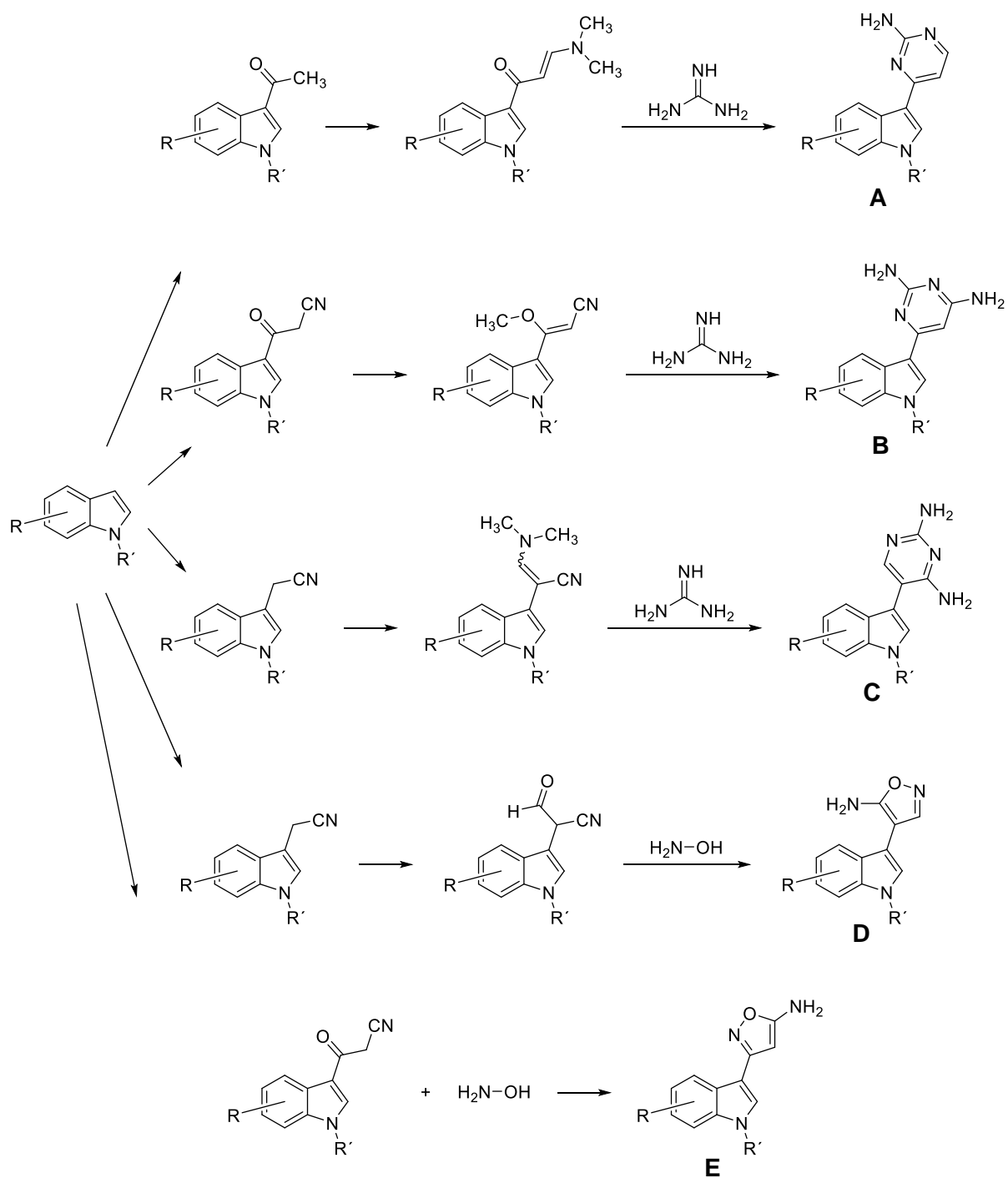
2.2 Syntheseplanung

Um zu den gewünschten Zielstrukturen (Abbildung 9, Tabelle 1) zu gelangen sollte im ersten Schritt der entsprechende Indol-Grundkörper aufgebaut werden. Die Darstellung von 6,7-Dichlorindol sollte mittels Bartoli-Reaktion, die bereits mehrfach in der Literatur beschrieben wurde, durchgeführt werden^[48,49]. Eine N-Alkylierung der verschiedenen Indol-Grundkörper sollte unter Verwendung einer Base wie Natriumhydrid und anschließender nukleophiler Substitution mit den entsprechenden Alkylhalogeniden problemlos möglich sein^[50,51,52].

Für die Synthese unsymmetrischer Biaryle standen zur Einführung von Amino-Heteroaromaten an Position 3 des Indols zwei verschiedene Syntheserouten zur Auswahl.

Methode A stellt eine *de-novo*-Synthese des Amino-Heteroaromaten dar. Ausgehend von einem geeignet substituierten Indol sollte im ersten Reaktionsschritt eine Funktionalisierung an Position 3 mit einem monofunktionellen Rest durchgeführt werden. Nach der Umwandlung der mono- in eine bifunktionelle Gruppe sollte diese mit einer weiteren bifunktionellen Gruppe in einer Kondensation zu den entsprechenden Amino-Heteroaromaten umgesetzt werden. Abbildung 12 zeigt eine Reihe von geplanten Verbindungen über diesen Syntheseweg.

Aminopyrimidine vom Typ **A** sollten ausgehend von 3-Acetylintolen erhalten werden. Die Methylketone sollten hierzu mit Brederecks Reagenz^[53] bzw. *N,N*-Dimethylformamid-dimethylacetal (DMF-DMA)^[54] zu bifunktionellen Enaminoketonen umgesetzt werden, welche anschließend in einer Bredereck-Gompper-Synthese^[54,55] mit Guanidin kondensiert werden sollten. Um Diaminopyrimidine vom Typ **B** herzustellen, sollten Indole mit Cyanessigsäure zu 3-Cyanoacetylintolen umgesetzt werden^[56], welche mit Diazomethan zu Methoxypropennitrilen reagieren sollten. Die Kondensation^[57] zu den Diaminopyrimidinen **B** sollte erneut mit Guanidin erfolgen. Zur Darstellung von isomeren Diaminopyrimidinen vom Typ **C** war geplant, 3-Indolacetonitrile mit Brederecks Reagenz^[57] zu tertiären Enaminonitrilen umzusetzen und dann mit Guanidin die Kondensation^[57] zu den Diaminopyrimidinen **C** durchzuführen. Zur Synthese von Aminoisoxazolen vom Typ **D** sollten 3-Indolacetonitrile mit Ethylformiat und Natriumethanolat zu Cyanoacetaldehyd-Zwischenstufen^[58] umgesetzt werden, die dann mit Hydroxylamin zu den Isoxazolen **D** reagieren sollten. Isomere Aminoisoxazole vom Typ **E** sollten sich durch Kondensation^[57] von 3-Cyanoacetylintolen mit Hydroxylamin darstellen lassen. Die Darstellung^[59] der Aminopyrazole vom Typ **F** sollte ausgehend von 3-Cyanoacetylintolen mit Hydrazin gelingen. Die Kondensation^[58] von 3-Oxopropannitrilen mit Hydrazin sollte die isomeren Aminopyrazole vom Typ **G** liefern. Um Aminotriazole des Typs **H** aufzubauen, sollten 3-Indolacetonitrile mit geeigneten Aziden in 1,3-dipolaren-Cycloadditionen umgesetzt^[60] und anschließend zur freien NH-Form entschützt werden.



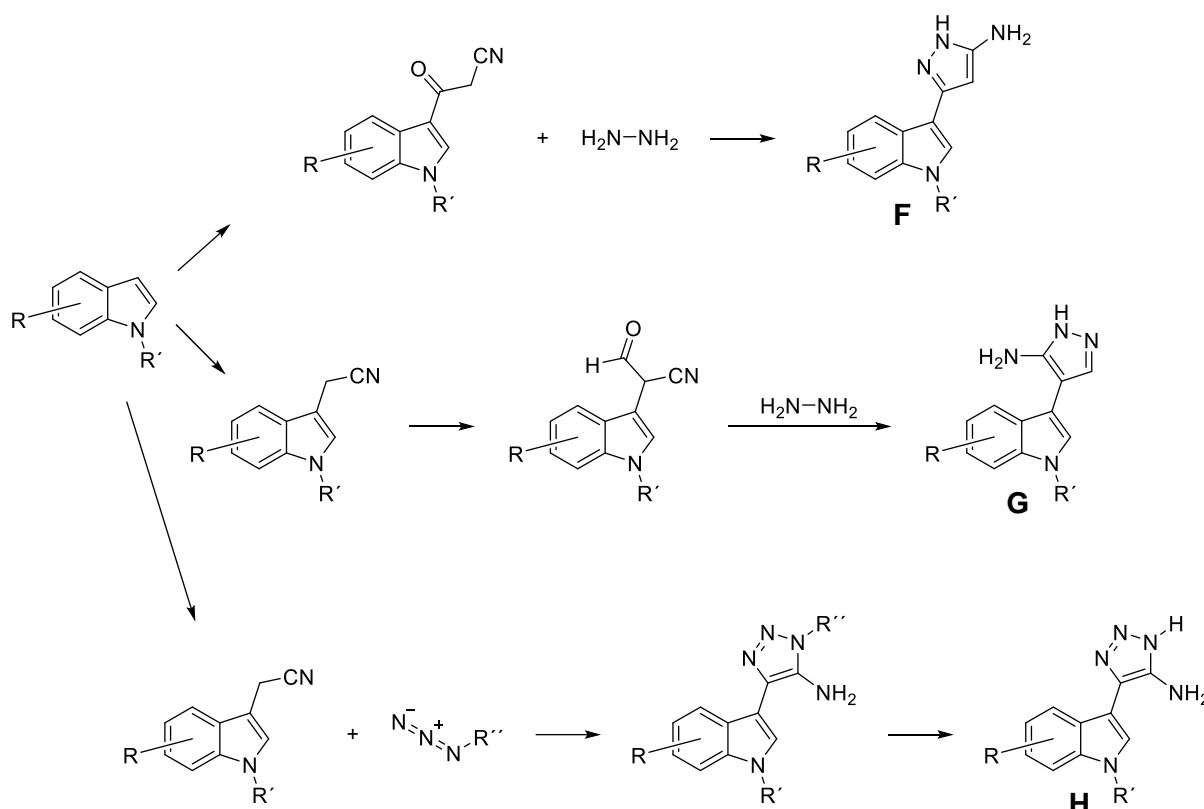


Abbildung 12: Geplanter *de-novo*-Aufbau der Amino-Heteroaromaten an C-3 des Indols

Eine weitere Methode zum Aufbau unsymmetrischer Biaryle stellt Methode B (Abbildung 13) dar. Diese beinhaltet als zentralen Schritt eine C-C-Knüpfung mittels Palladium-katalysierter Kreuzkupplung. Tabelle 2 zeigt die grundsätzlich verschiedenen Möglichkeiten für entsprechende Metall-katalysierte Kreuzkupplungen. Die Suzuki-Kupplung, die bedeutendste Kreuzkupplung, ist eine Kupplungsreaktion zwischen Organoboronsäuren und Arylhalogeniden (oder -triflaten) und gut geeignet für die Darstellung unsymmetrischer Biaryle. Boronsäuren sind besonders vorteilhaft, da sie meist inert gegenüber Sauerstoff und Wasser sind sowie eine geringe Toxizität aufweisen, wodurch ohne die bei metallorganischen Verbindungen üblichen Vorsichtsmaßnahmen und sogar in wässriger Lösung gearbeitet werden kann. Außerdem wird bei Suzuki-Kupplungen eine große Anzahl von funktionellen Gruppen (OH, NH oder CN) toleriert. Weitere Vorteile sind die meist leichte Zugänglichkeit der Boronsäuren und die leichte Abtrennbarkeit anorganischer Nebenprodukte. Suzuki-Kupplungen zeichnen sich allgemein durch eine hohe Chemoselektivität aus^[61,62,63]. Zur Durchführung der Suzuki-Kupplung sollten in dieser Arbeit entweder Indol-3-boronsäuren (oder deren Derivate) mit Halogenheteroaromaten oder 3-halogenierte Indole mit entsprechenden Amino-Heteroarylboronsäuren umgesetzt werden. Exemplarisch ist dies in Abbildung 13 dargestellt.

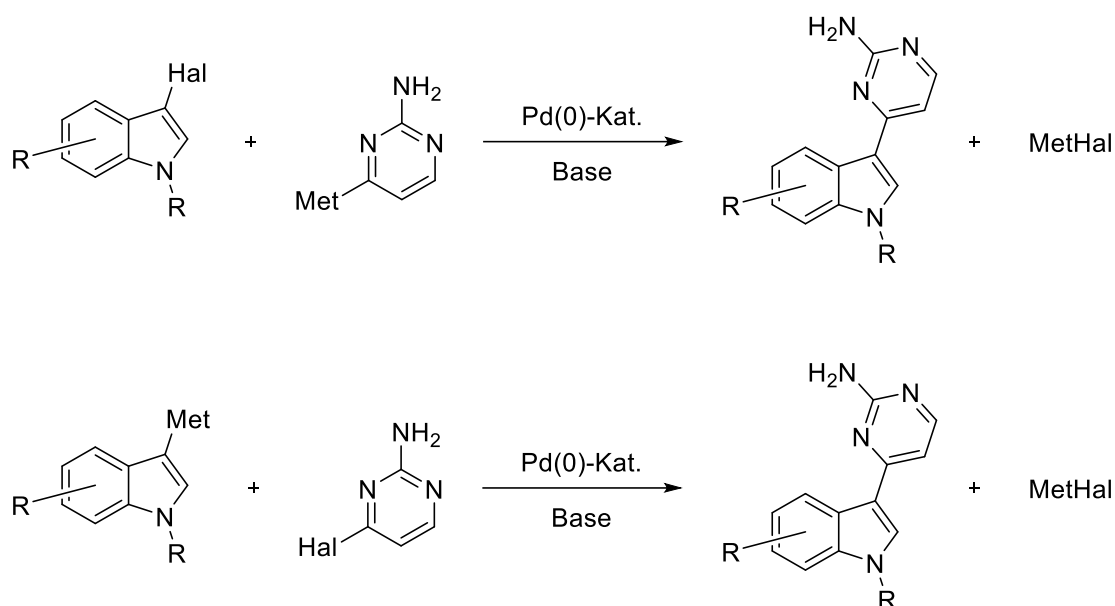


Abbildung 13: Pd-katalysierte Kreuzkupplungen (Met=Boronsäure oder Boronsäureester, Hal=Cl, Br oder I)

Als Alternative zu den Suzuki-Kupplungen boten sich weitere Pd-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen an, eine kompakte Übersicht bietet Tabelle 2. Diese sollten wegen diverser Nachteile (toxische Organostannane bei der Stille-Kupplung; Notwendigkeit für wasserfreies Arbeiten bei Negishi und Kumada) nur eingesetzt werden, wenn das anvisierte Ziel mit Suzuki-Kupplungen nicht zu erreichen ist.

Tabelle 2: Verschiedene Kreuzkupplungen mit Palladium(0)- oder Nickel(0)-Komplexen^[64]

Metall	Name der Kreuzkupplung
B(OH) ₂ , B(OR) ₂ (Boronsäure, Boronsäureester)	Suzuki-Kupplung
SnR ₃ (Stannan)	Stille-Kupplung
ZnHal	Negishi-Kupplung
MgHal	Kumada-Kupplung

Die für die Suzuki-Kupplung benötigten 3-Halogenindole lassen sich laut Literatur in einer elektrophilen Substitution nach Barraja *et al.*^[65] mit *N*-Halogensuccinimiden herstellen. Die Darstellung der entsprechenden Boronsäuren sollte durch Reaktion von Aryllithium- oder Arylmagnesium-Intermediaten mit Trialkylboraten möglich sein^[63].

3 Synthesen

Das Synthesekapitel ist in zwei Abschnitte mit den beiden prinzipiell möglichen Methoden zur Darstellung von an C-3 substituierten Indolen unterteilt. Der erste Abschnitt beschäftigt sich mit der *de-novo*-Synthese von unsymmetrischen Biarylen. Dabei wird ein Indol, welches an C-3 einen bifunktionellen Rest trägt, mit einem anderen geeigneten bifunktionellen Baustein unter Kondensation zum gewünschten Heteroarylindol cyclisiert. Der zweite Abschnitt beschreibt die Darstellung der Biaryle mittels Pd-katalysierter Kreuzkupplung. Es wird dort auch die Herstellung der benötigten Arylhalogenide und der entsprechenden Organoboronsäuren/-ester aufgezeigt.

3.1 Synthesen von Heteroarylindolen durch *de-novo*-Synthese der Amino-Heteroaromaten

3.1.1 Strukturtyp A: Meridianin-Analoga (3-(2-Aminopyrimidin-4-yl)indole)

Beim *de-novo*-Aufbau von Aminopyrimidinen wurde nach einer Vorschrift von Rossignol *et al.*^[54] kommerziell erhältliches 3-Acetylindol im ersten Schritt mit *N,N*-Dimethylformamid-dimethylacetal (DMF-DMA) in 61 %iger Ausbeute zum Enaminoketon **1** kondensiert^[54]. Das dabei gebildete N-methylierte Enaminoketon **1** wurde anschließend mit Guanidin zum gewünschten Aminopyrimidin **3** mit schlechter Ausbeute von 22 % umgesetzt^[54]. Fischer *et al.*^[53] beschrieb die Darstellung der analogen Verbindung mit freier NH-Funktion am Indol. Um diese zu erhalten, wurde aus 3-Acetylindol und Brederecks Reagenz das entsprechende Enaminoketon **5** mit einer Ausbeute von 94 % hergestellt^[53]. Die abschließende Cyclisierung mit Guanidin in einer Bredereck-Synthese zum 4-(1*H*-Indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (**7**) gelang in sehr guter Ausbeute^[53].

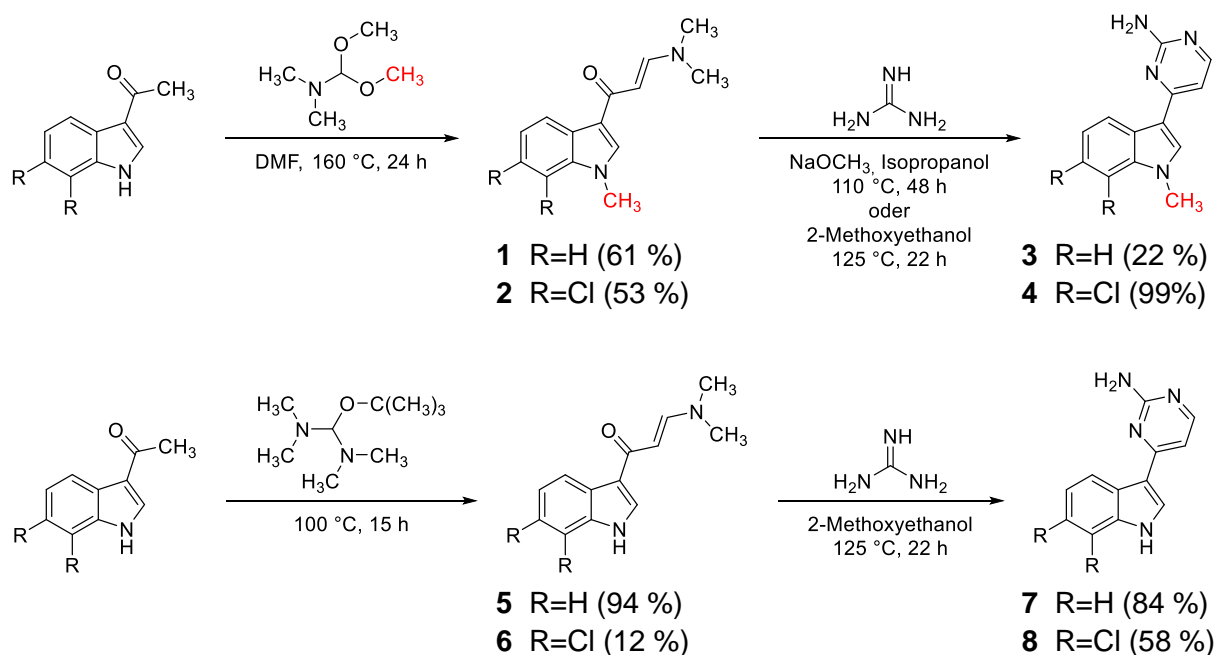


Abbildung 14: Synthese von Aminopyrimidinen vom Typ A

Der Vorteil bei der Umsetzung von 3-Acetylindol mit DMF-DMA^[66,67] anstelle von Brederecks Reagenz besteht in der zusätzlich ablaufenden *in-situ* N-Methylierung des Indols^[54]. DMF-DMA dient sowohl als Alkylierungs- wie auch Formylierungs-Reagenz^[68]. Abbildung 15 zeigt den Reaktionsmechanismus der *in-situ* N-Methylierung. DMF-DMA liegt in der Hitze aufgrund einer heterolytischen Bindungsspaltung im Gleichgewicht als Carbokation **10** und als Methanolat vor, welches die Acetylgruppe deprotoniert. Das dabei entstehende Carbanion **9** reagiert in einer nucleophilen Addition mit dem Iminiumion **10**, gefolgt von einer β -Elimination von Methanol zum Enaminoketon **11**. Ein weiteres Äquivalent von **10** wird unter Abspaltung eines Methylum-Kations zu *N,N*-Dimethylformamid umgewandelt. Das abgespaltene Methylum-Ion methyliert in einer elektrophilen Substitution den Indol-Stickstoff zu **12**.

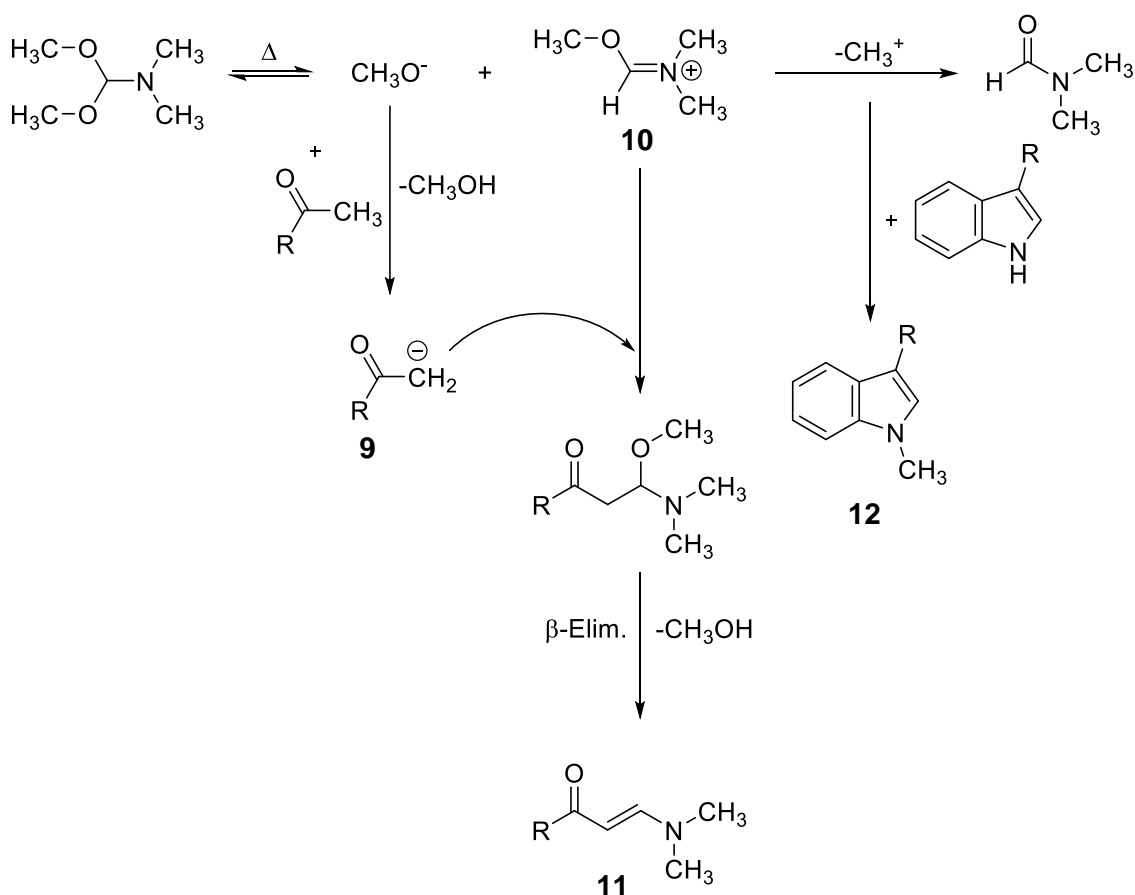


Abbildung 15: Mechanismus der Kondensation zum Enaminoketon und der *in-situ* N-Methylierung

Aufbauend auf der Dissertation von Hilz^[46] und Huber^[40] wurden in Ergänzung zu den am Benzenring unsubstituierten Indolbausteinen vor allem 6,7-Dichlorindol-Bausteine als Wirkstoffkandidaten ins Auge gefasst. Zur Synthese des hierbei benötigten Grundkörpers diente die von Giuseppe Bartoli^[48] beschriebene Reaktion von *ortho*-substituiertem Nitrobenzol mit 3 Äquivalenten Vinyl-Grignard-Reagenz (Abbildung 16). Den Mechanismus der Indol-Synthese konnten Bosco *et al.*^[69] und Dalpozzo *et al.*^[70] aufklären. Die Bartoli-Indolsynthese stellt die schnellste und flexibelste Syntheseroute für an Position 7 substituierte, an C-2 und C-3 aber unsubstituierte Indole dar. Bei der Bartoli-Synthese findet zunächst ein Ein-Elektronen-Transfer zwischen dem *ortho*-substituierten Nitrobenzol **13** und einem Äquivalent Vinylmagnesiumbromid statt. Nach einer 1,2-Addition des gebildeten Vinylradikals am Sauerstoff der Nitrogruppe entsteht unter Enolat-Elimination das Nitrosobenzol **14**. Durch ein weiteres Äquivalent Vinylmagnesiumbromid wird das *ortho*-substituierte Nitrosobenzol **14** anschließend durch eine 1,2-Addition zum Intermediat *N*-Aryl-*O*-vinylhydroxylamin **15** umgesetzt, das durch eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung zum Aldehyd **16** reagiert. Aufgrund einer raschen Cyclisierung und des dritten Äquivalents Grignard-Reagenz, das als Base zur Rearomatisierung dient, entsteht das Dihydroindol **17**. Eine wässrig-saure Aufarbeitung liefert das substituierte Indol **18**. Ein Substituent in *ortho*-Position des Nitrobenzols ist dabei obligat.

Durch sterische Einflüsse des *ortho*-Substituenten wird verhindert, dass anstelle eines Angriffs des Grignard-Reagenzes am Nitroso-Sauerstoff der Angriff am Nitroso-Stickstoff stattfindet, wodurch das Nitrosobenzol **14** in einem weiteren Ein-Elektronen-Transfer zu dem N,N-disubstituierten Hydroxylamin-Derivat **19** reagiert. Dieses würde durch das Grignard Reagenz zum Vinylamid **20** unter Enolat-Abspaltung reduziert und anschließend im wässrig-sauren Milieu zum Anilin **21** umgesetzt. Bei kleinen *ortho*-Substituenten oder *para*-substituierten Nitrobenzolen tritt deshalb aufgrund des fehlenden sterischen Effekts hauptsächlich die Reduktion zum Anilin **21** auf. Die Anwendung der Bartoli-Reaktion zur Synthese des 6,7-Dichlorindols (**45**) wurde bereits mehrfach in der Literatur beschrieben^[49,71].

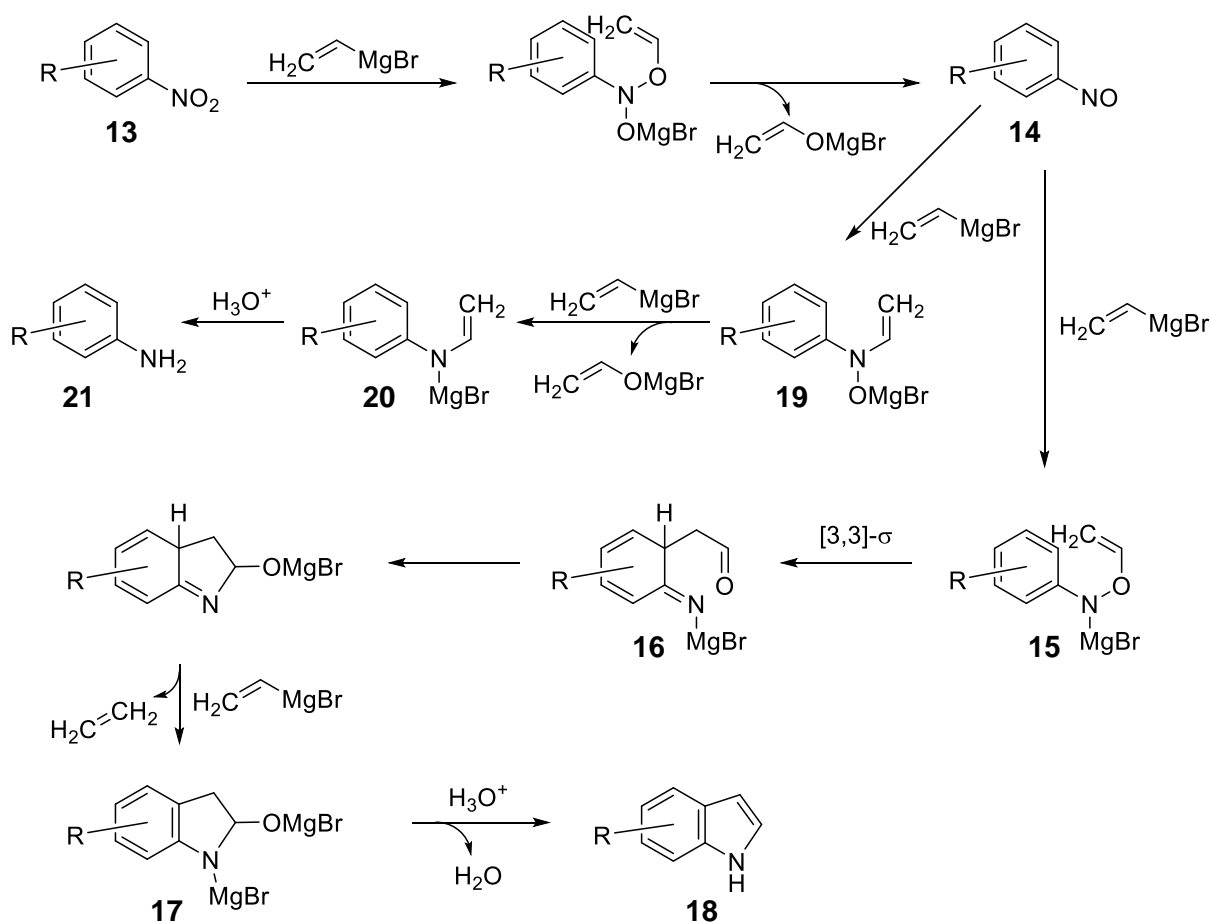


Abbildung 16: Schematische Darstellung der Bartoli-Indolsynthese

Das durch die Bartoli-Reaktion gut zugängliche 6,7-Dichlorindol (**45**) diente als Edukt für die chlorierten Verbindungen **4** und **8** (Abbildung 14). Dazu wurde 6,7-Dichlorindol mit Acetylchlorid in Gegenwart von Zinn(IV)-chlorid in einer Friedel-Crafts-Acylierung^[72] zum 3-Acetyl-6,7-dichlorindol (**177**) umgewandelt.

Die weitere Umsetzung erfolgte wie bei den oben beschriebenen nicht chlorierten Verbindungen (Abbildung 14). Das N-methylierte Produkt **4** konnte durch Umsetzung^[54] des Indol-Bausteins mit DMF-DMA zum Enaminoketon **2** und folgender Reaktion^[53] mit Guanidin in fast quantitativer Ausbeute erhalten werden. Zur Darstellung des Aminopyrimidins **8** mit freier NH-Funktion am Indol wurde 3-Acetyl-6,7-dichlorinol mit Brederecks Reagenz^[53] in sehr schlechter Ausbeute umgesetzt. Bei der Reaktion^[42] des entstandenen Enaminoketons **6** mit Guanidin in 2-Methoxyethanol konnte das gewünschte Aminopyrimidylindol **8** mit einer Ausbeute von 58 % erhalten werden.

3.1.2 6-Azaindole

Unser Kooperationspartner Dr. Michael Meyer erkannte durch Übereinanderlegen der Röntgen-Co-Kristallstrukturen, die von Prof. Dr. Oded Livnah vermessen wurden, dass unsere Leitstruktur **KH-CB19** und das von mir synthetisierte Aminopyrimidylindol **3** über die gleichen Aminosäuren am aktiven Zentrum der CLK1 (Abbildung 17) gebunden sind.

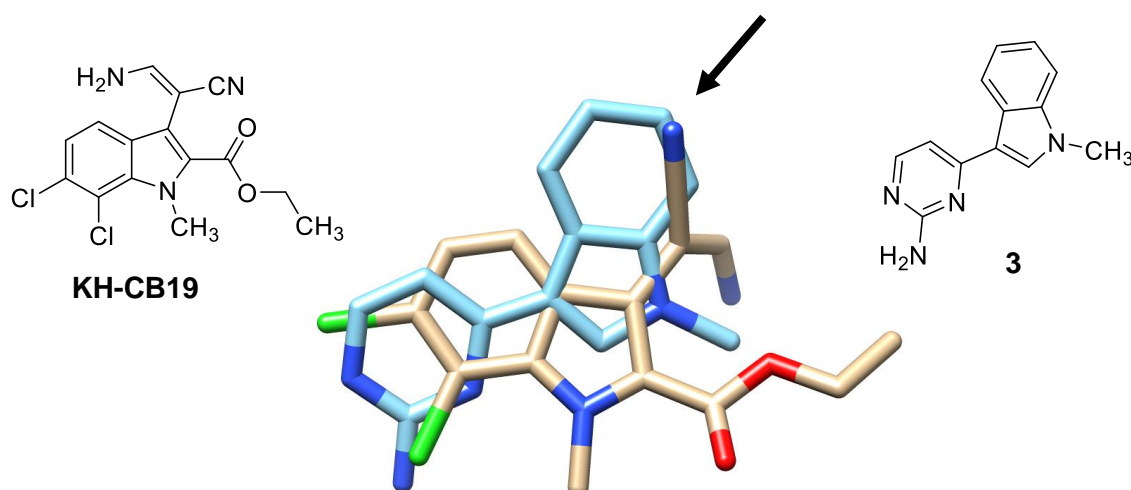


Abbildung 17: Überlagerung von **KH-CB19** (beige) und **3** (hellblau) am aktiven Zentrum der CLK1 (Protein nicht dargestellt)

Der Vergleich von **3** mit **KH-CB19** zeigte, dass die beiden Chlor-Substituenten von **KH-CB19** annähernd die Position des Pyrimidin-Stickstoffs und der Aminogruppe der Aminopyrimidyl-Partialstruktur von **3** einnehmen. Anstelle der atypischen Bindung an die hinge region über Halogenbrücken (bei **KH-CB19**; siehe Einleitung) hat das Aminopyrimidylindol **3** offensichtlich einen klassischen ATP-kompetitiven Bindungsmodus über Wasserstoffbrücken. Dem Nitril-Stickstoff von **KH-CB19** konnte jedoch in **3** (Pfeil in Abbildung 17) kein entsprechender H-Brücken-Akzeptor zugeordnet werden. Um auch diese Bindungsmöglichkeit auszuschöpfen, sollte ein geeigneter zusätzlicher Akzeptor in **3** deshalb in Form eines Ringstickstoffs

eingbracht werden. Aus Abbildung 17 ist eindeutig ersichtlich, dass dieser Ringstickstoff an Position 6 des Indols lokalisiert sein musste, so dass es lohnend erschien, das 6-Azaindol-Analogon des oben beschriebenen Aminopyrimidylindols **3** herzustellen.

Als Edukt wurde hierzu kommerziell erhältliches 6-Azaindol eingesetzt. Dieses wurde in einer Friedel-Crafts-Acylierung^[72] mit Acetylchlorid unter Lewis-Säure-Katalyse mit Zinn(IV)-chlorid zu **23** umgesetzt. Anschließend wurde das Methylketon **23** mit DMF-DMA bei 160 °C umgesetzt. Dabei gelang es, wie oben beschrieben, einerseits eine N-Methylierung und andererseits eine Kondensation zum Enaminoketon^[54] **25** durchzuführen. Zusätzlich zum gewünschten Produkt konnten weitere Nebenprodukte isoliert werden (Abbildung 18).

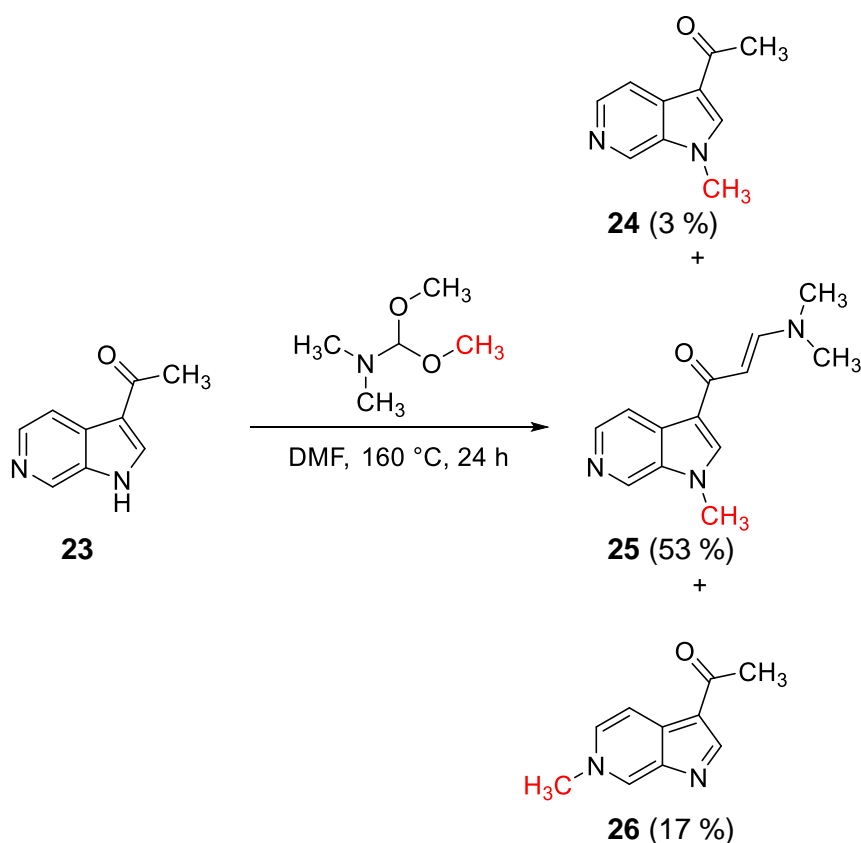


Abbildung 18: Umsetzung von 3-Acetyl-6-azaindol (**23**) mit DMF-DMA

Das gewünschte Enaminoketon **25** mit Methylgruppe am Pyrrol-Stickstoff stellte die Hauptfraktion mit 53 % Ausbeute dar. Das Nebenprodukt **24** zeigte zwar die erhoffte N-Methylierung, aber die Kondensation zum Enamin blieb aus. Durch NMR- und MS-Analytik konnte diese mit 3 %-iger Ausbeute anfallende Fraktion eindeutig identifiziert werden.

Durch 1D-NOESY-Spektren konnte die Position der Methylgruppe in der Verbindung eindeutig bestimmt werden. Eine Störung der Resonanz von 2-H bei $\delta = 7.83$ ppm mit einem 180° -Puls resultierte in einem NOE der N-1-Methylgruppe bei $\delta = 3.98$ ppm und der Methylgruppe des Acetylsubstituenten an C-3 bei $\delta = 2.55$ ppm (Abbildung 19).

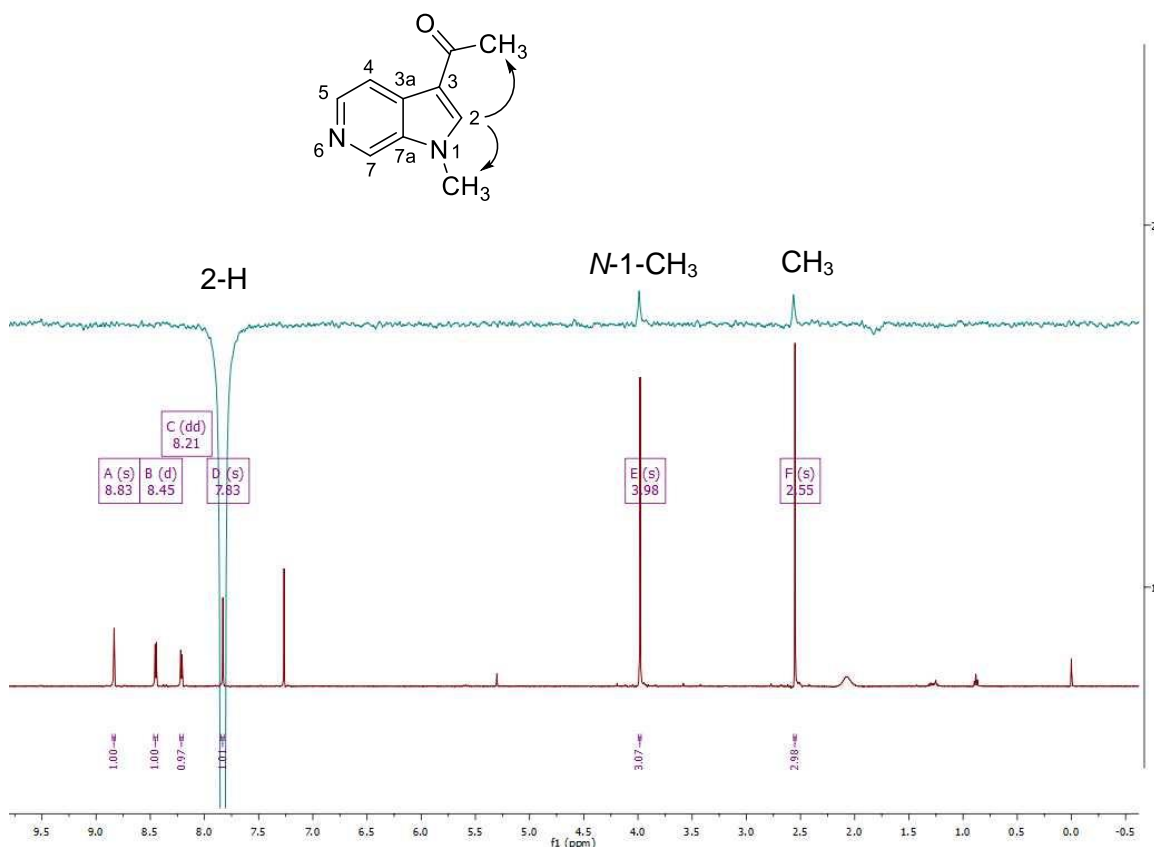


Abbildung 19: 1D-NOESY-Spektrum des Acetylindols **24**; invertierte Resonanz bei $\delta = 7.83$ ppm

In der dritten isolierten Fraktion ließ sich das Strukturisomer **26** identifizieren. Bei der Auswertung der 1D-NOESY-Spektren der Verbindung **26** zeigte sich, dass die Inversion der Resonanz bei $\delta = 8.67$ ppm nur einen NOE beim Signal der Methylgruppe des Acetylrestes bewirkt (Abbildung 20). Außerdem resultierte bei einer Störung des thermischen Gleichgewichtes bei $\delta = 4.20$ ppm ein NOE des 5-H bei $\delta = 7.56$ ppm und des 7-H bei $\delta = 8.46$ ppm (Abbildung 21). Das EI-Massenspektrum von **24** und **26** lieferte die gleiche Masse von $m/z = 174.08$. Zusammen mit den NOESY-Spektren konnte damit eindeutig bewiesen werden, dass es sich bei **24** und **26** um Konstitutionsisomere handelt.

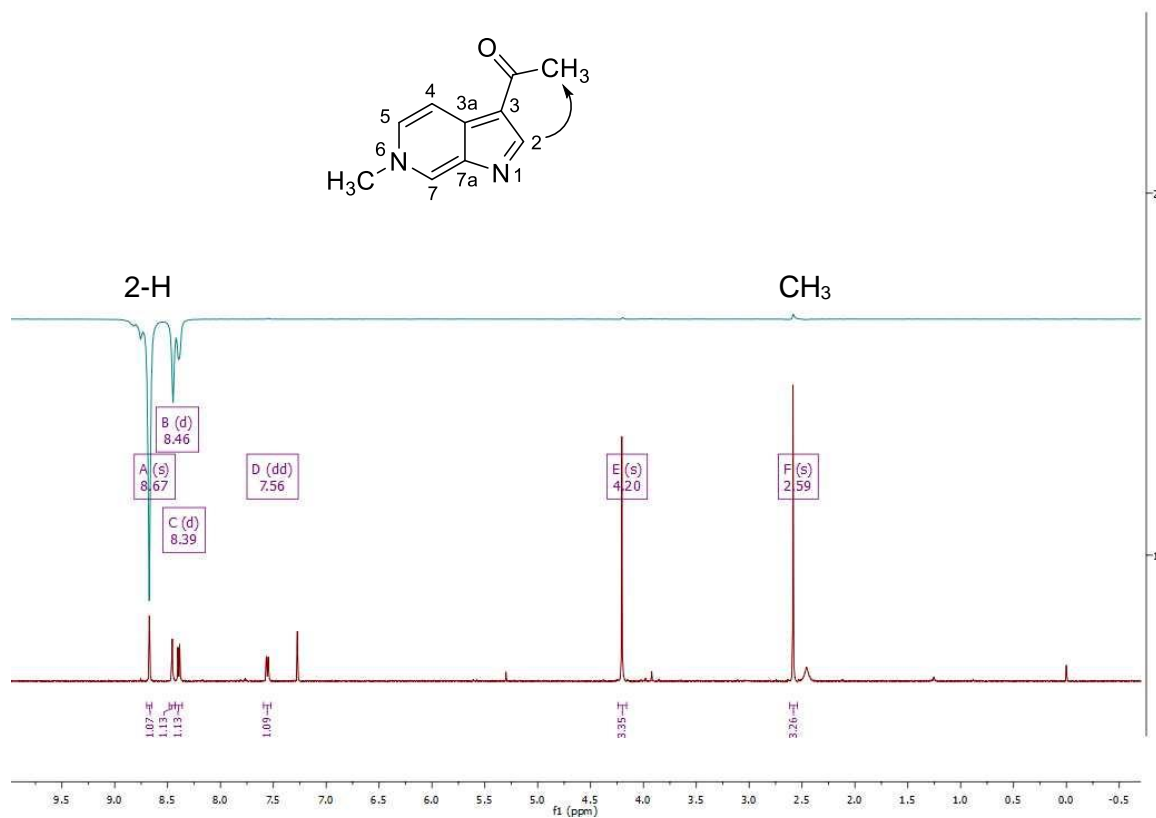


Abbildung 20: 1D-NOESY-Spektrum des 6-Aza-3-acetylindols **26**; invertierte Resonanz bei $\delta = 8.67$ ppm

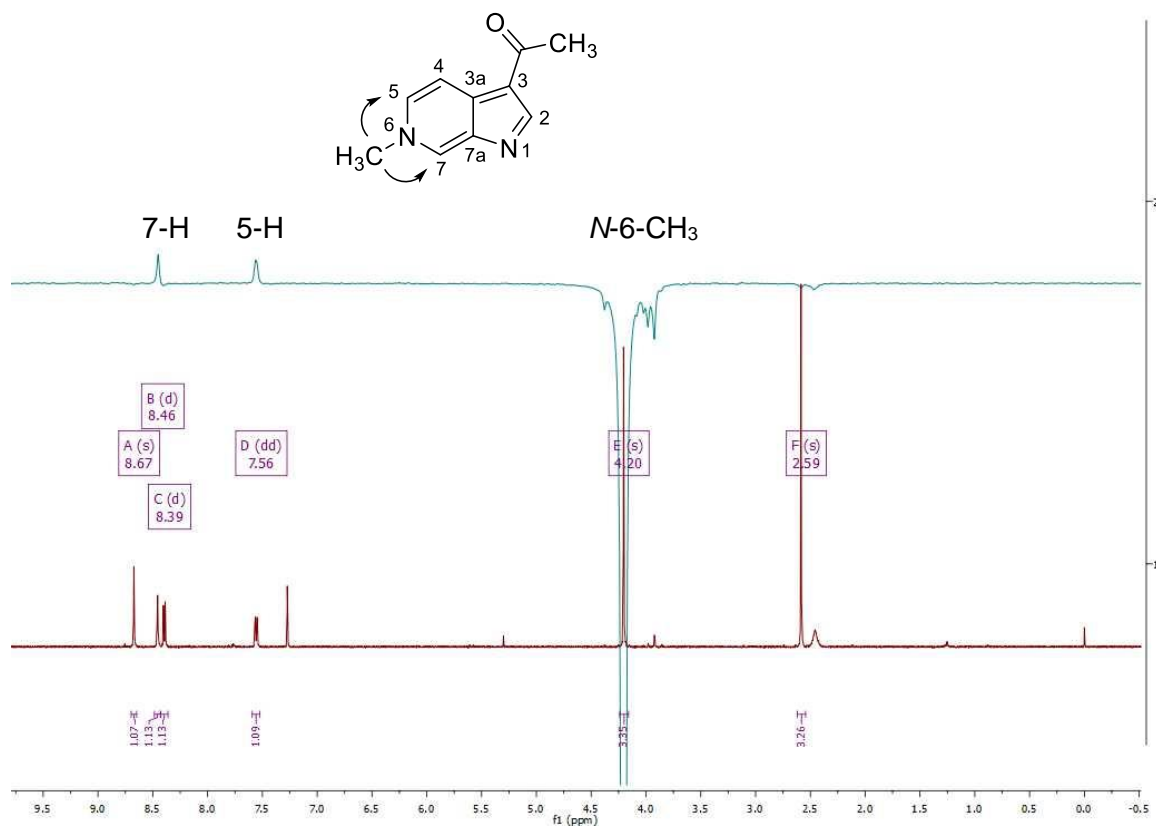


Abbildung 21: 1D-NOESY-Spektrum des 6-Aza-3-acetylindols **26**; invertierte Resonanz bei $\delta = 4.20$ ppm

Die abschließende Cyclisierung^[53] des Enaminoketons **25** mit Guanidin lieferte das gewünschte Aminopyrimidyl-6-azaindol **27** mit einer Ausbeute von 65 % (Abbildung 22).

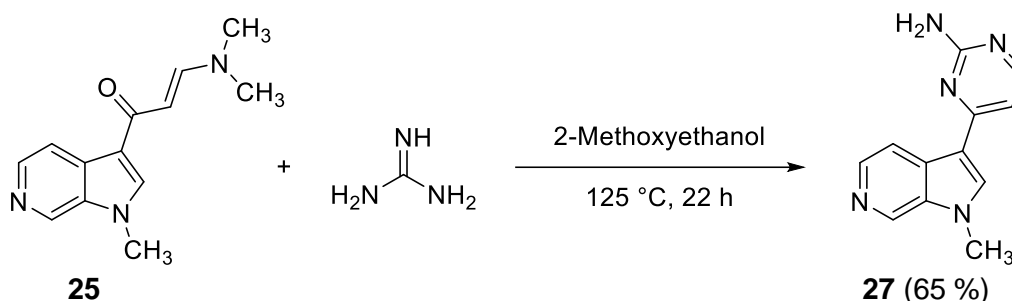


Abbildung 22: Synthese des Aminopyrimidyl-6-azaindols **27**

3.1.3 Strukturtyp B: 6-(1*H*-Indol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin und 6-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin

Nach der Darstellung von Meridianin-Analoga sollte eine weitere Aminogruppe am Aminopyrimidin-Ring eingeführt und somit 2,4-Diaminopyrimidine generiert werden. Diaminopyrimidine stellen bereits ein interessantes Strukturelement im Bereich der Antibiotika und Zytostatika dar^[73]. Die Dihydrofolat-Reduktase-Inhibitoren Trimethoprim und Methotrexat sind prominente Beispiele dafür. Außerdem zeigen Diaminopyrimidine eine strukturelle Ähnlichkeit zu ATP, dem natürlichen Co-Substrat der Kinasen. Die gegenüber den Meridianin-Analoga zusätzlich vorhandene primäre Aminogruppe könnte möglicherweise zusätzliche Interaktionen im aktiven Zentrum der CLK1 eingehen und so möglicherweise die Affinität der Inhibitoren noch steigern. Aufgrund der dargestellten Eigenschaften sind Strukturen vom Diaminopyrimidin Typ **B** von großem Interesse und sollten anschließend synthetisiert werden.

Der erste Reaktionsschritt bei der Synthese von Diaminopyrimidinen war eine literaturbekannte elektrophile Acylierung des Indols durch Cyanessigsäure^[56]. Theoretisch müsste sich das erhaltene α -Cyanoketon **28** mit dem starken Bis-Nucleophil Guanidin zu einem 2,4-Diaminopyrimidin vom Typ **B** umsetzen lassen. In der Literatur sind aber nur wenige Beispiele^[74,75,76] für eine direkte Umsetzung zum gewünschten Diaminopyrimidin beschrieben. Wahrscheinlich ist sowohl die Keto-Enol-Tautomerie als auch die ausgeprägte CH-Acidität der Methylengruppe für das Versagen einer Kondensation zum Diaminopyrimidin verantwortlich (Abbildung 23)^[76].

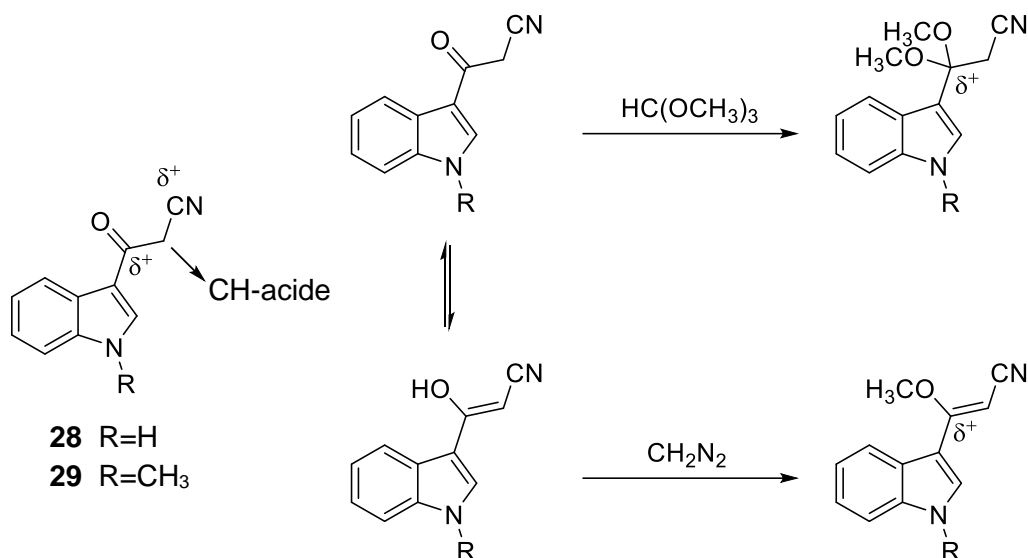


Abbildung 23: Funktionalität und Derivatisierungsmöglichkeiten von α -Cyanoketonen

Russel *et al.*^[75] beschrieb in seinen Arbeiten, dass in alkoholischer Lösung die Kondensation von Guanidin mit α -Cyanocarbonyl-Verbindungen teilweise nicht die gewünschten Diaminopyrimidine liefert. Stattdessen tritt bei hohen Temperaturen und aufgrund der stark basischen Bedingungen eine Zersetzung des α -Cyanocarbonyls zum Ester und Phenylacetonitril auf. Russel fand heraus, dass die Reaktion von Guanidin mit Ethylbenzoat, gefolgt von einer Addition des Phenylacetonitrils und die anschließende Cyclisierung unter Wasserabspaltung ein 1,3,5-Triazin lieferte (Abbildung 24)^[75].

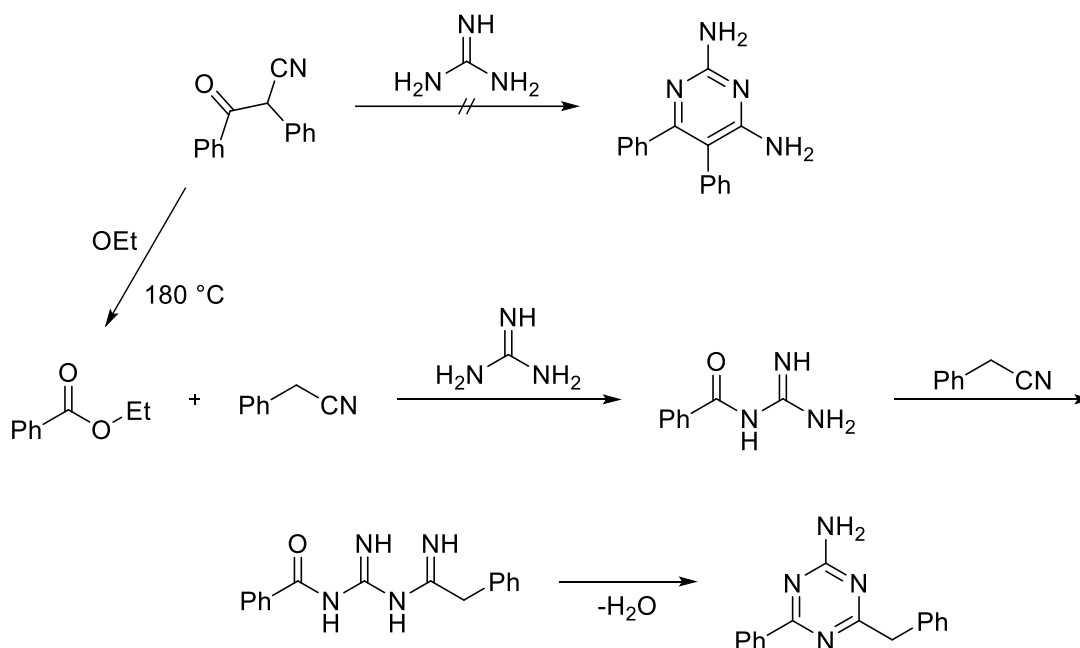


Abbildung 24: Gewünschte Umsetzung zum Diaminopyrimidin (obere Zeile); Reaktionsmechanismus zur Bildung des 1,3,5-Triazins (unten)

Die hohe Acidität der Methylengruppe lässt sich entweder durch Acetalisierung des Ketons mit Orthoameisensäuretrimethylester^[77] oder durch Bildung eines Enoethers^[76,78] entfernen (Abbildung 23). In der Methoxyverbindung **30** ist der vormalige Carbonylkohlenstoff weiterhin nucleophil von Guanidin angreifbar, da er das β -C-Atom eines Michael-Systems (vinyloges Nitril) darstellt. Allerdings ist durch diese Strukturabwandlung die störende CH-Acidität der Methylengruppe eliminiert worden, so dass eine glatte Umsetzung mit Guanidin als Nucleophil (und nicht als Base) zu erwarten war.

Einige in der Literatur beschriebene Beispiele^[78] zeigen, dass bei der Bildung eines Enoethers das Keto-Enol-Tautomerie Gleichgewicht, die Wahl der Alkylierungsreagenzien und die Reaktionsbedingungen Einfluss darauf haben, ob eine C- oder O-Methylierung eintritt. Die gewünschte O-Methylierung wurde in dieser Arbeit mithilfe von Diazomethan^[79,80] durchgeführt. Dazu wurde 3-Cyanoacetylindol **28** in THF gelöst^[79,80] und mit einem Überschuss frisch hergestellter etherischer Diazomethan-Lösung versetzt (Abbildung 25).

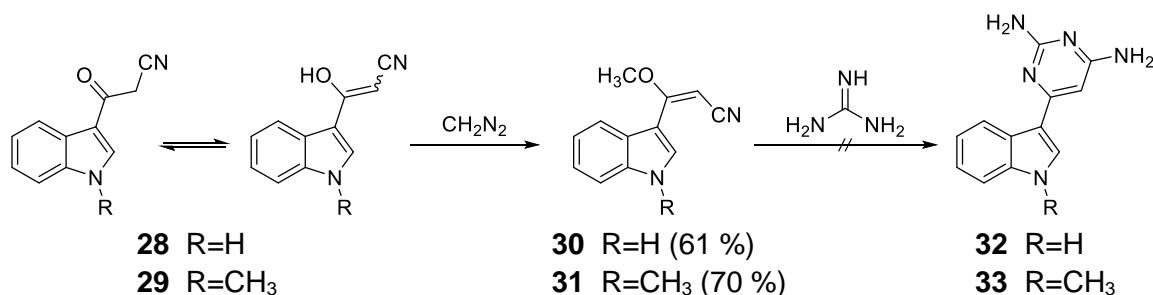


Abbildung 25: Versuch zur Synthese der 2,4-Diaminopyrimidyndole **32** und **33** vom Typ **B**

Aufgrund der Toxizität und Instabilität ist eine Lagerung bzw. längere Aufbewahrung von Diazomethan nicht möglich. Es lässt sich aber leicht aus *N*-Methyl-*N*-nitroso-*p*-toluolsulfonamid (Diazald®) durch Basenbehandlung und Destillation gewinnen^[79]. Zunächst bildet Diazald® durch Addition eines Hydroxid-Ions das Diazotat-Anion. Dieses wird nach Eliminierung von *p*-Toluolsulfonsäure zu Diazoxid umgewandelt. Die Abspaltung von Wasser durch ein weiteres Hydroxid-Ion liefert schließlich Diazomethan.

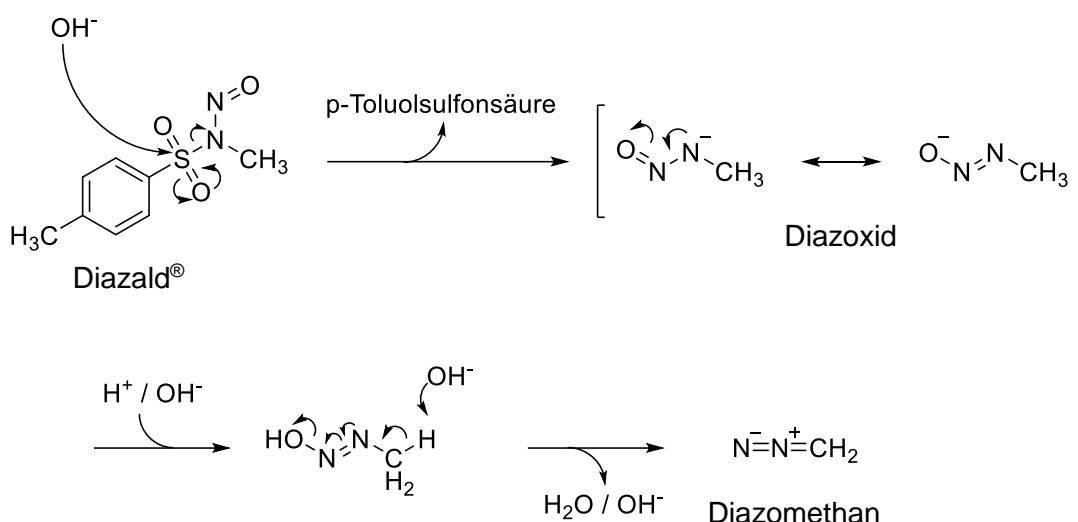


Abbildung 26: Herstellung von Diazomethan

Den Beweis für die O-Methylierung des Ketonitrils **28** durch Diazomethan lieferte der Vergleich der NMR-Spektren von **28** mit **30**. Die acide Methylengruppe des Edukt war im ^1H -NMR-Spektrum von **28** als Singulett mit einem Integral von 2 H bei $\delta = 4.50$ ppm eindeutig erkennbar. Nach der Umsetzung mit Diazomethan waren anstelle dieses Signals zwei neue Singuletts mit einem Integral von 1 H bei $\delta = 4.91$ ppm und einem Integral von 3 H bei $\delta = 3.87$ ppm zu finden. Im ^{13}C -NMR-Spektrum veränderte sich die chemische Verschiebung des Carbonyl-Kohlenstoffes von $\delta = 182.9$ ppm bei **28** nach $\delta = 170.3$ ppm bei **30**. Das Auftreten eines Signals bei $\delta = 56.7$ ppm ließ sich durch das HMQC- und HMBC-Spektrum von **30** eindeutig einer Methoxy-Gruppe zuteilen. Die Anwesenheit von zwei neuen Singuletts ist beweisend für eine O-Methylierung. Bei einer C-Methylierung wären ein Quartett (1 H) und ein Duplett (CH_3) zu erwarten. Um die Konfiguration an der Doppelbindung zu klären, wurden zusätzlich 1D-NOESY-Spektren angefertigt. Bei der Betrachtung der Spektren ließ sich **30** eindeutig als das *E*-Isomer identifizieren. So lieferte die Inversion der Resonanz des Protons 2-H bei $\delta = 4.91$ ppm einen NOE der Methoxygruppe bei $\delta = 3.87$ ppm (Abbildung 27). Ebenso resultierte eine Störung der Resonanz bei $\delta = 7.80$ ppm mit einem 180° -Puls in einem NOE sowohl des 5'-H bei $\delta = 7.11$ ppm als auch der Methoxyprotonen bei $\delta = 3.87$ ppm (Abbildung 28). Eine Störung des thermischen Gleichgewichtes bei $\delta = 8.11$ ppm hatte außerdem einen NOE des NH Protons bei $\delta = 11.81$ ppm und der Methoxygruppe bei $\delta = 3.87$ ppm zur Folge (Abbildung 29).

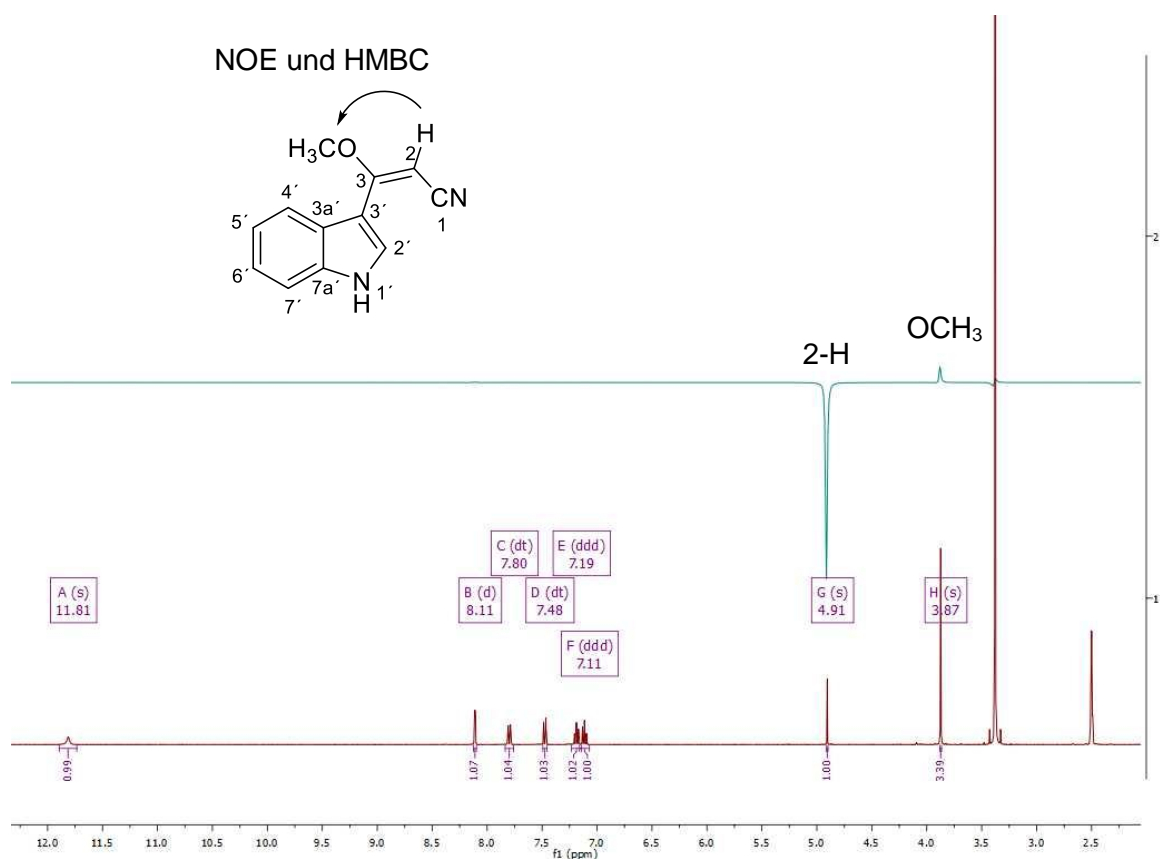


Abbildung 27: 1D-NOESY-Spektrum des Methoxyacrylonitrils **30**; invertierte Resonanz bei $\delta = 4.91$ ppm

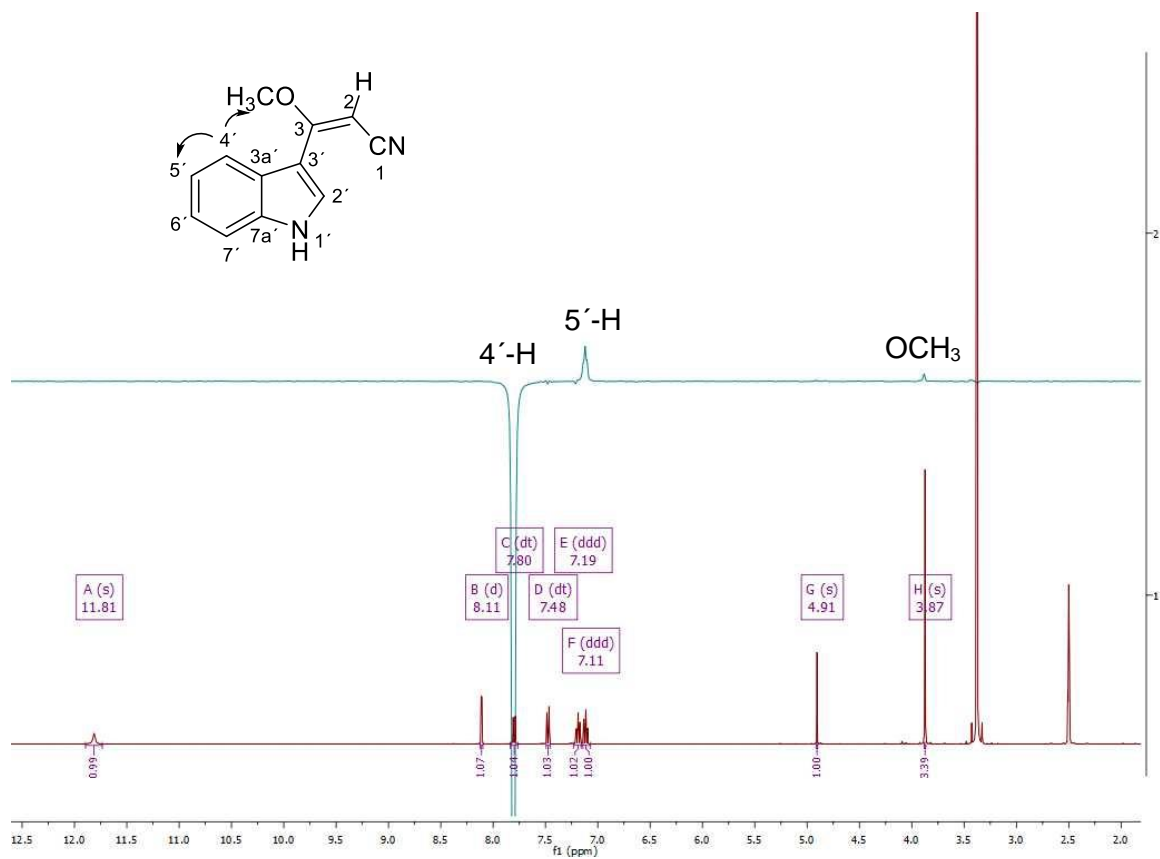


Abbildung 28: 1D-NOESY-Spektrum des Methoxyacrylonitrils **30**; invertierte Resonanz bei $\delta = 7.80$ ppm

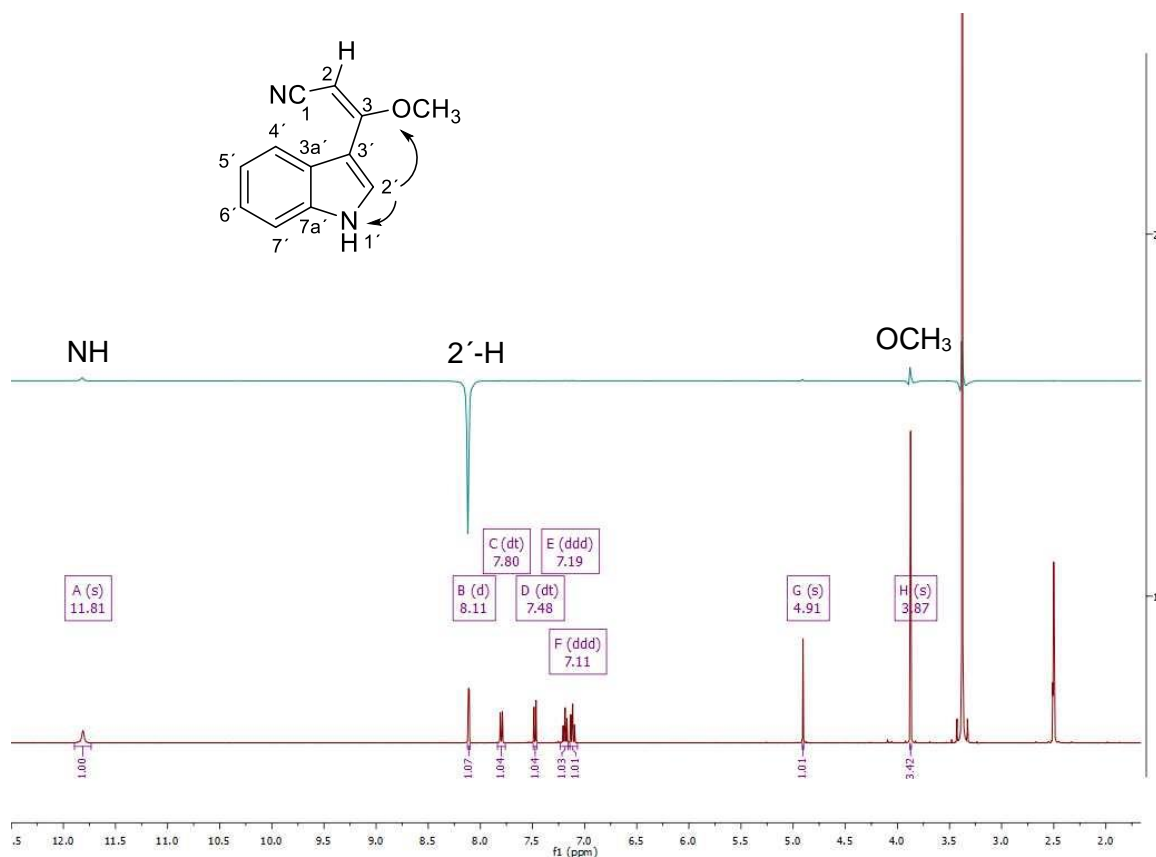
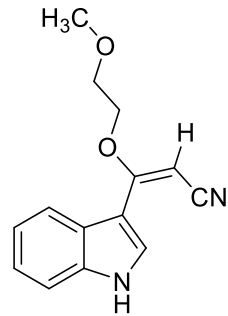
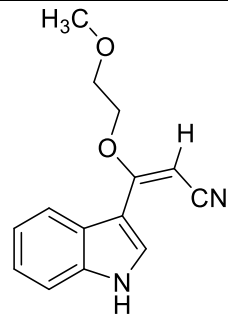
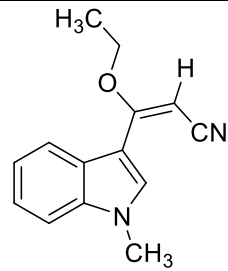


Abbildung 29: 1D-NOESY-Spektrum des Methoxyacrylonitrils **30**; invertierte Resonanz bei $\delta = 8.11$ ppm

Nach erfolgreicher O-Methylierung und damit Steigerung der Reaktivität gegenüber Nucleophilen sollte durch eine Cyclisierung von **30** mit Guanidin entsprechend publizierten Protokollen das gewünschte 2,4-Diaminopyrimidin **32** erhalten werden (Abbildung 25).

Tabelle 3 zeigt eine Auflistung der durchgeführten Syntheseveruche mit verschiedenen Reaktionsbedingungen. Eine Cyclisierung zum 2,4-Diaminopyrimidylindol **32** konnte leider bei keinem der Versuche nachgewiesen werden. Es wurde leider nur das Edukt **30** bzw. ein Addukt aus Lösungsmittel und Edukt, sowie nicht identifizierbare Verunreinigungen isoliert.

Tabelle 3: Reaktionsbedingungen bei Versuchen zur Darstellung des 6-(1*H*-Indol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamins (**32**)

Reaktionspartner	Reaktionsbedingungen	isolierte Verbindung
Guanidiniumcarbonat	160 °C, 5 h, DMF ^[57]	Edukt (30)
Guanidiniumcarbonat	125 °C, 22 h, 2-Methoxyethanol ^[53]	Edukt
Guanidiniumcarbonat	125 °C, 24 h, K ₂ CO ₃ , 2-Methoxyethanol ^[81]	
Guanidiniumcarbonat	110 °C, 150 W, 20 min, K ₂ CO ₃ , 2-Methoxyethanol	
<i>N</i> -Acetylguanidin	160 °C, 18 h, DMF	Edukt
<i>N</i> - Acetylguanidin	190 °C, 200 W, 30 min, DMF	Edukt
Guanidiniumcarbonat	200 °C, 200 W, 1 h, K ₂ CO ₃ , DMF	Edukt
Guanidinhydrochlorid	90 °C, 24 h, NaOEt, EtOH ^[82]	

Um die Acidität der NH-Gruppe des Indols als Ursache für das Versagen der Cyclisierung auszuschließen wurde im Anschluss das literaturbekannte 3-Cyanoacetyl-*N*-methyldol (**29**) synthetisiert^[56]. Im nächsten Schritt wurde ebenfalls eine O-Methylierung mit Diazomethan durchgeführt, um die Acidität der Methylengruppe, wie oben beschrieben, zu senken. Die *E*-Konfiguration von **31** wurde erneut mittels 1D-NOESY-Spektren eindeutig nachgewiesen. Leider konnte auch hier bei der nachfolgenden Umsetzung von **31** mit Guanidin unter verschiedenen Reaktionsbedingungen kein Produkt isoliert werden (Abbildung 25, Tabelle 4).

Tabelle 4: Reaktionsbedingungen bei Versuchen zur Darstellung des 6-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamins (**33**)

Reaktionspartner	Reaktionsbedingungen	isolierte Verbindung
Guanidiniumcarbonat	135 °C, 150 W, 20 min, K ₂ CO ₃ , 2-Methoxyethanol	Edukt (29)
Guanidiniumcarbonat + Guanidinhydrochlorid	165 °C, 150 W, 20 min, DMF	Edukt
Guanidiniumcarbonat + Guanidinhydrochlorid	175 °C, 18 h, DMF	Edukt

Die Darstellung der 2,4-Diaminopyrimidylindole **32** und **33** mittels einer *de-novo*-Synthese konnte nicht realisiert werden. In Kapitel 3.2.3 wird die erfolgreiche Herstellung von 2,4-Diaminopyrimidinen vom Typ **B** durch eine Pd-katalysierte Kreuzkupplung näher erläutert.

3.1.4 Strukturtyp C: 5-(1*H*-Indol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin und 5-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin

Nachdem die Synthese der soeben beschriebenen 2,4-Diaminopyrimidine vom Typ **B** (Kapitel 3.1.3) leider erfolglos blieb, wurde im Folgenden versucht die Konstitutionsisomere dieser Zielverbindungen herzustellen. Das hierfür benötigte bifunktionelle Zwischenprodukt, das Enaminonitril **36**, wurde durch Umsetzung^[53,57] von 3-Indolacetonitril (**34**) mit Brederecks Reagenz in DMF hergestellt. Dabei wird formal ein (*N,N*-Dimethylamino)methyliden-Rest übertragen. Durch die thermische Spaltung von Brederecks Reagenz entsteht ein Bis(dimethylamino)carbenium-Ion und *tert*-Butanolat, das die CH-acide Methylengruppe des Nitrils deprotoniert. Das entstandene Carbanion reagiert mit dem Carbenium-Ion aus dem Brederecks Reagenz; die nachfolgende Abspaltung von Dimethylamin ergibt das tertiäre Enaminonitril **36**. Die abschließende Umsetzung^[83] mit dem Bis-Nucleophil Guanidin sollte das gewünschte 2,4-Diaminopyrimidin vom Typ **C** liefern. Im ersten Reaktionsschritt sollte es zu einer Michael-artigen Addition einer Aminogruppe an das vinyloge Nitril kommen. Die Elimination von Dimethylamin und die intramolekulare Addition der zweiten Aminogruppe an den Nitril-Kohlenstoff sollten unter Cyclisierung zum 2,4-Diaminopyrimidylindol **38** führen (Abbildung 30). Trotz verschiedener Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Produkt nicht isoliert werden (Tabelle 5). Es wurde hauptsächlich Edukt **36** und nicht identifizierbare Verunreinigungen nachgewiesen.

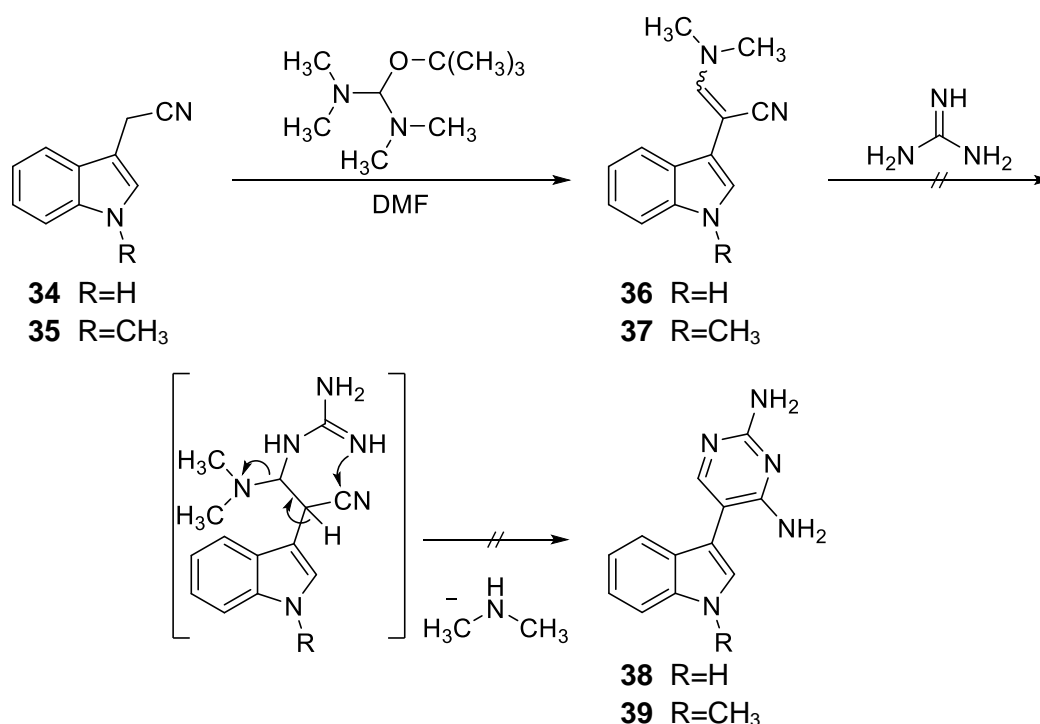


Abbildung 30: Versuche zur Darstellung der 2,4-Diaminopyrimidylindole **38** und **39** vom Typ C

Tabelle 5: Reaktionsbedingungen bei Versuchen zur Darstellung des 5-(1*H*-Indol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamins (**38**)

Reaktionspartner	Reaktionsbedingungen	isolierte Verbindung
Guanidiniumcarbonat	160 °C, 5 h, DMF ^[57]	Edukt (36)
Guanidiniumcarbonat	125 °C, 22 h, K ₂ CO ₃ , 2-Methoxyethanol ^[53]	Edukt, Produkt in Spuren (nicht isolierbar)
Guanidiniumcarbonat	125 °C, 22 h, 2-Methoxyethanol ^[53]	Edukt
Guanidiniumcarbonat	160 °C, 18 h, K ₂ CO ₃ , DMF ^[84]	Edukt
Guanidiniumcarbonat	160 °C, 200 W, 30 min, K ₂ CO ₃ , 2-Methoxyethanol	Edukt
<i>N</i> -Acetylguanidin	170 °C, 150 W, 20 min, DMF	Edukt

Aufgrund der nicht erfolgreichen Synthese von 5-(1*H*-Indol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin (**38**) wurde beschlossen das am Indol-Stickstoff N-methylierte Analogon **39** herzustellen. Dazu wurde 3-Indolacetonitril (**34**) in DMF gelöst und mit Natriumhydrid deprotoniert. Die anschließende Methylierung mittels Iodmethan lieferte das N-methylierte 3-Indolacetonitril **35** in nahezu quantitativer Ausbeute^[85,86]. Im nächsten Reaktionsschritt wurde **35** mit Brederecks Reagenz zum Enaminonitril **37** umgesetzt, welches dann weiter mit Guanidin zum 2,4-Diaminopyrimidylindol **39** cyclisieren sollte (Abbildung 30). Leider konnte auch hier kein

Ringschluss beobachtet werden. Die misslungenen Versuche zur Darstellung von 5-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin (**39**) sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Reaktionsbedingungen bei Versuchen zur Darstellung des 5-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamins (**39**)

Reaktionspartner	Reaktionsbedingungen	isolierte Verbindung
Guanidiniumcarbonat	160 °C, 18 h, K ₂ CO ₃ , DMF ^[84]	Edukt (37)
Guanidinhydrochlorid	90 °C, 48 h, NaOCH ₃ , Isopropanol ^[54]	Edukt

Die Bemühungen zur Herstellung der 2,4-Diaminopyrimidylindole vom Typ **C** wurden daraufhin eingestellt.

3.1.5 Strukturtypen D und E: Isoxazolyindole (Bachelorarbeit Julia Simon)

In einer von mir betreuten Bachelorarbeit sollten weitere Verbindungen durch eine *de-novo*-Synthese aufgebaut werden. Das Ziel waren zwei isomere Typen von Indolen mit fünfgliedrigen Amino-Heteroaromaten, insbesondere Aminoisoxazolen, an C-3 (Abbildung 31). Dazu wurde das Bis-Nucleophil Hydroxylamin als Synthesebaustein bei der Cyclisierung zu 5-Aminoisoxazolen verwendet.

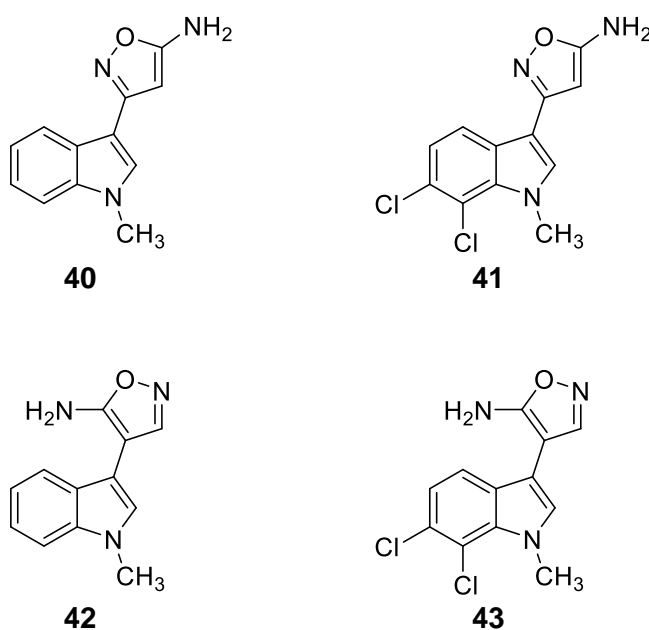


Abbildung 31: Zielstrukturen der Bachelorarbeit von Julia Simon; obere Reihe: Strukturtyp **E**, untere Reihe: Strukturtyp **D**

Für die Synthese von **40** wurde kommerziell erhältliches *N*-Methylindol als Edukt verwendet. Dieses wurde nach Literatur mithilfe einer elektrophilen Acylierung mit Cyanessigsäure in das α -Cyanoketon **29** umgewandelt^[56]. Mit einem Überschuss des Bis-Nucleophils Hydroxylamin^[57] (*in situ* hergestellt aus Hydroxylamin-Hydrochlorid und Natriumethanolat) sollte sich in Ethanol problemlos das gewünschte 5-Aminoisoxazolyindol **40** bilden (Abbildung 32, Weg A). Hierbei kondensiert im ersten Schritt die Aminogruppe des Hydroxylamins mit der Ketogruppe zum Oxim^[87]. Dieses reagiert durch die anschließende intramolekulare nucleophile Addition der Hydroxylgruppe an das Nitril und nachfolgende Tautomerisierung weiter zum gewünschten 5-Aminoisoxazol **40**^[57]. Aufgrund der schlechten Löslichkeit von **29** in Ethanol und der vermutlich daraus resultierenden schlechten Ausbeute von 17 % wurde bei einem erneuten Versuch 2-Methoxyethanol als Lösungsmittel bei sonst gleicher Vorgehensweise verwendet. Es konnte damit eine vermeintliche Verbesserung der Ausbeute auf 45 % Prozent erreicht werden. Bei genauer Betrachtung der NMR- und MS-Spektren (Abbildung 33) stellte sich jedoch heraus, dass sich bei beiden Ansätzen hauptsächlich *N*-(3-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)isoxazol-5-yl)hydroxylamin (**44**) (Abbildung 32, Weg B) gebildet hat. Eine molekulare Masse von $m/z = 229.14$ bestätigte die Vermutung, dass am Amin-Stickstoff unerwartet eine Hydroxylgruppe gebunden ist. Das ¹H-NMR-Spektrum (Abbildung 33) zeigt eindeutig zwei isolierte Signale für die NH- und die OH-Protonen bei den nach Literatur zu erwartenden chemischen Verschiebungen knapp unter 9 ppm^[88]. Die Bildung dieses unerwarteten Isoxazolyhydroxylamins **44** lässt sich dadurch erklären, dass das intermediäre Cyanooxim mit einem weiteren Äquivalent Hydroxylamin reagiert (Abbildung 32, Weg B). Eine nucleophile Addition an die Cyanogruppe dürfte ein Amidoxim liefern, welches dann intramolekular einen nucleophilen Angriff der Hydroxylgruppe des Oxims erleidet. Die nachfolgende Abspaltung von Ammoniak und Tautomerisierung liefern dann das Isoxazolyhydroxylamin **44** (Abbildung 32, Weg B).

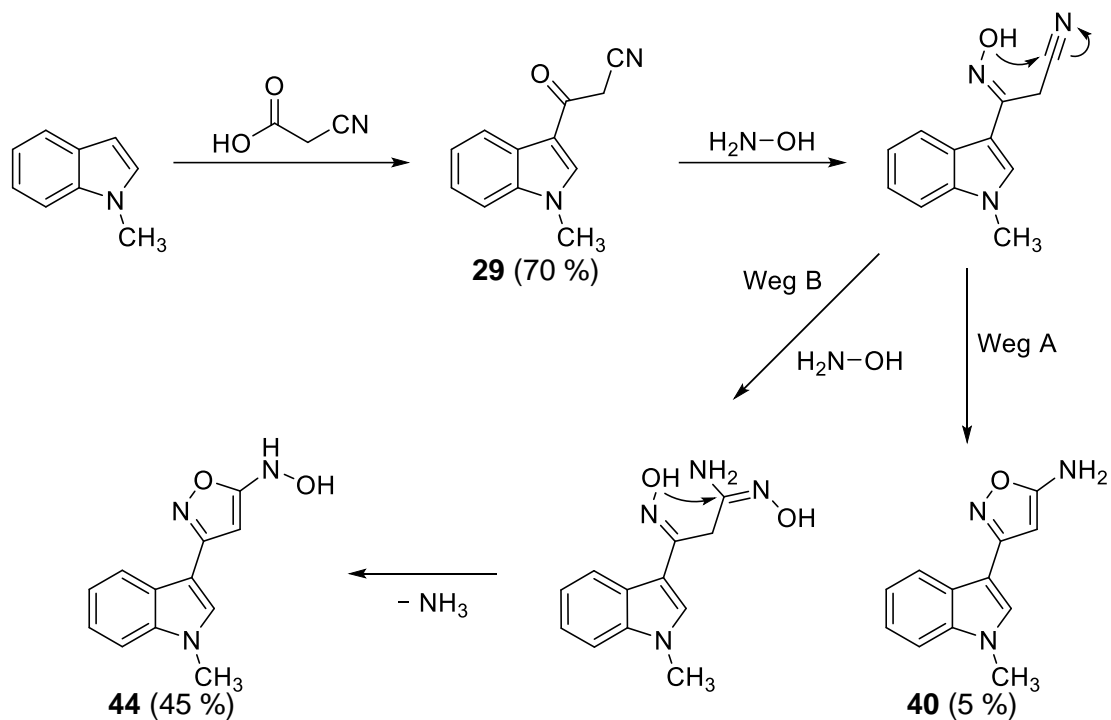


Abbildung 32: Bildung des 5-Aminoisoxazols **40** (Weg A) und des unerwarteten Isoxazolyhydroxylamins **44** (Weg B)

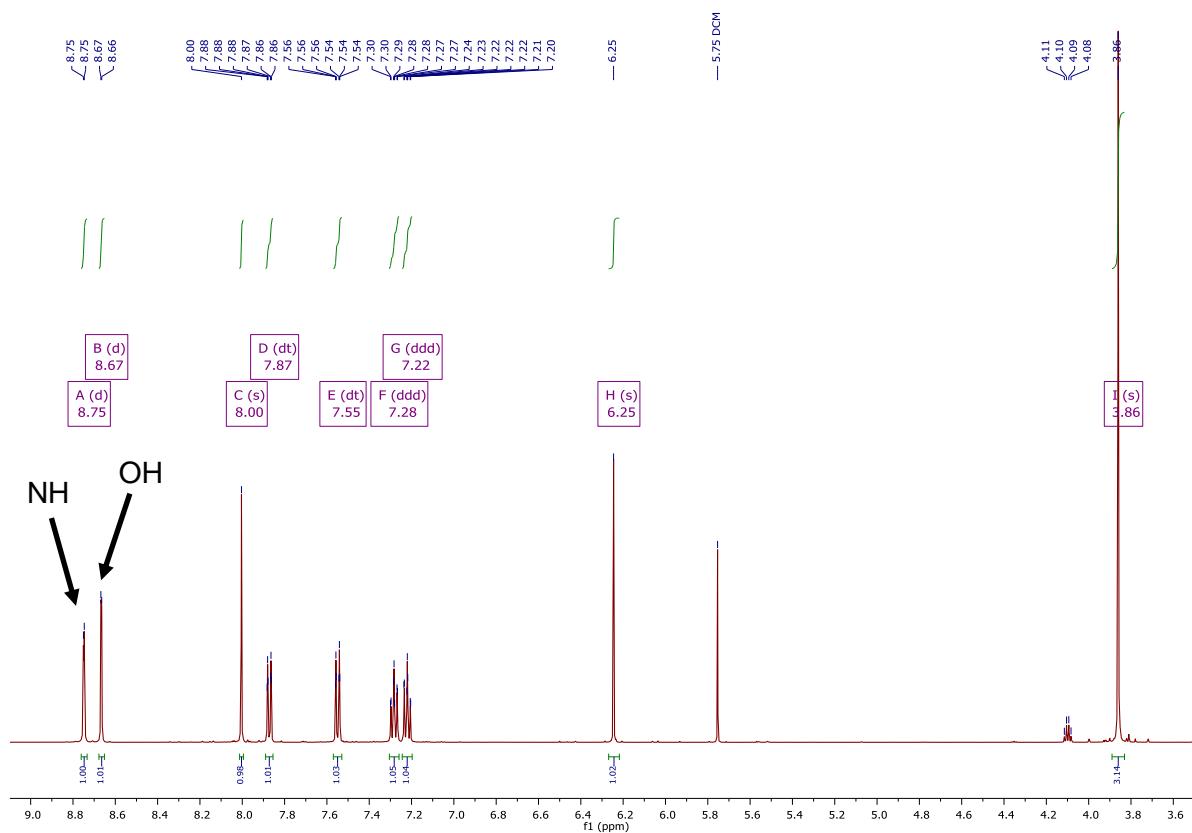


Abbildung 33: ¹H-NMR-Spektrum des unerwarteten Isoxazolyhydroxylamins **44**



39

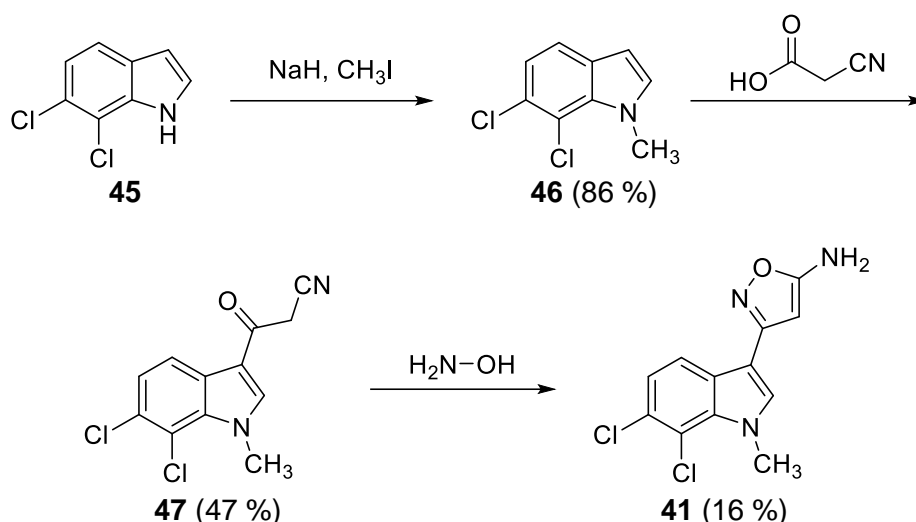


Abbildung 35: Synthese des 5-Aminoisoxazols **41**

Mittels NMR-Spektren konnte das gewünschte 3-(6,7-Dichlor-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)isoxazol-5-amin (**41**) eindeutig nachgewiesen werden und auch die molekulare Masse von $m/z = 281.12$ bestätigte die Struktur.

Die beiden anderen Zielstrukturen der Bachelorarbeit (Strukturtyp **D**, Abbildung 31, untere Reihe) waren Regioisomere der soeben beschriebenen 5-Aminoisoxazole vom Strukturtyp **E** (Abbildung 31, obere Reihe). Beim angestrebten Strukturtyp **D** ist der 5-Aminoisoxazolyl-Rest nicht über C-3, sondern über C-4 mit dem C-3 des Indols verknüpft, was eine völlig andere Synthesestrategie erforderlich machte. Dazu wurde im ersten Schritt 3-Indolacetonitril (**34**) mit Natriumhydrid und Iodmethan zu **35** N-methyliert^[86].

Bold *et al.*^[58] konnte durch Reaktion eines Nitrils **48** mit Ethylformiat und Natriumethanolat ein 3-Oxopropannitril **49** herstellen. Dieses ließ sich mit Hydrazin in einem organischen Lösungsmittel zu einem 5-Aminopyrazol **50** kondensieren (Abbildung 36).

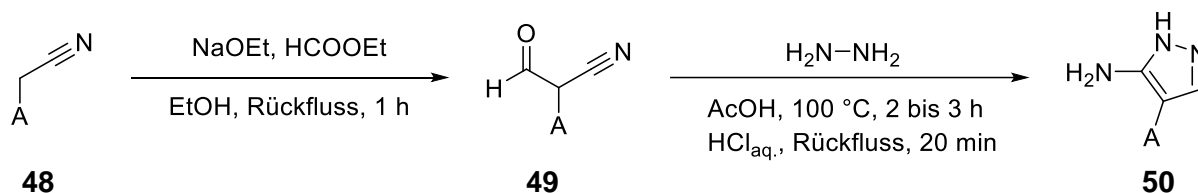


Abbildung 36: Schematische Darstellung von Aminopyrazolen nach Bold *et al.*^[58]

Analog dieser Methode^[58] sollte das benötigte 3-Oxopropannitril **51** durch Reaktion des 3-Indolacetonitrils **35** mit Ethylformiat und Natriummethanolat aufgebaut und anschließend mit Hydroxylamin zum Aminoisoxazol **42** vom Strukturtyp **D** kondensiert werden. Die Umsetzung zum 3-Oxopropannitril **51** brachte leider nicht den erhofften Erfolg, weshalb die Darstellung des 5-Aminoisoxazols **42** analog der Methode von Bold *et al.*^[58] nicht realisierbar war.

Nachdem Plan A gescheitert war, wurde das N-methylierte 3-Indolacetonitril **35** durch Erhitzen^[46,57,89] mit Brederecks Reagenz zum Enaminonitril **37** umgesetzt. Dieses wurde nicht isoliert, sondern direkt mit Salzsäure^[89,90] versetzt und so zum α -Cyanoaldehyd **51** hydrolysiert (Abbildung 37).

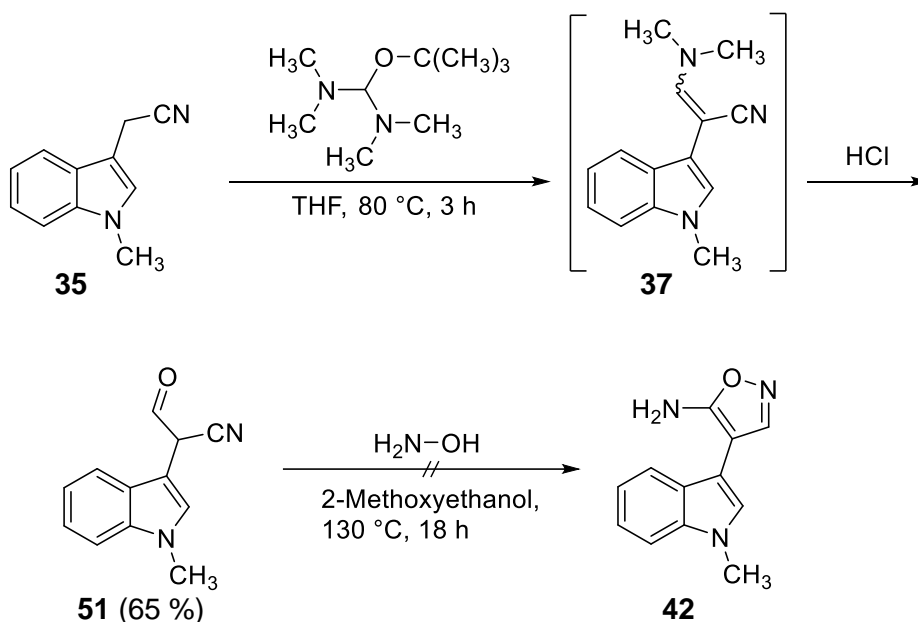


Abbildung 37: Syntheseversuch des Aminoisoxazols **42**

Das gewünschte Aminoisoxazol **42** konnte, trotz mehrfacher Versuche, durch Umsetzung^[57] von **51** mit Hydroxylamin nicht dargestellt werden.

Trotz dieses enttäuschenden Ergebnisses wurde versucht, das 6,7-Dichlorindol-Analogon **43** (Abbildung 31) dieser Zielverbindung herzustellen. Hierzu musste zuerst das durch Hilz^[46] bereits beschriebene dichlorierte 3-Indolacetonitril **53** ausgehend von 6,7-Dichlorindol (**45**) hergestellt werden. Eine Mannich-artige Reaktion mit Eschenmoser-Salz führt dabei zum Gramin-Analogon **52** (Abbildung 38)^[46]. Dieses wurde anschließend mit Dimethylsulfat und Kaliumcyanid zum dichlorierten 3-Indolacetonitril **53** umgesetzt (Abbildung 38)^[46].

Im ersten Schritt erfolgte dabei eine Quarternisierung^[91] des tertiären Amins durch Dimethylsulfat. Eine Nucleophile Substitution durch Cyanid unter Trimethylamin-Abspaltung lieferte das gewünschte Nitril **53**. Die nachfolgende N-Methylierung erfolgte, wie von Hilz beschrieben, durch Deprotonierung des Indol-Stickstoffs mit Natriumhydrid und anschließende Zugabe von Methyljodid (Abbildung 38)^[46]. Das gewünschte Indol-3-ylacetonitril **54** konnte dabei in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden.

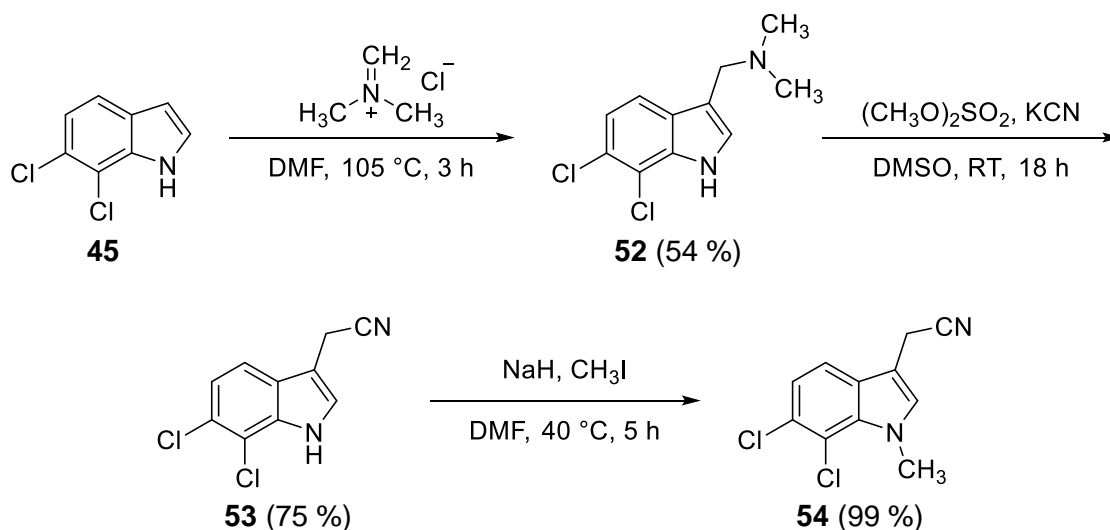


Abbildung 38: Darstellung des dichlorierten Indol-3-ylacetonitrils **54**

Dieses wurde nach der von Hilz beschriebenen Methode mit Bredericks Reagenz in das Enaminonitril **55** überführt (Abbildung 39)^[46]. Die nachfolgende Hydrolyse^[90] zum α -Cyanoaldehyd **56** wurde ohne vorherige Aufreinigung mit Salzsäure vollzogen. Im Anschluss erfolgte der Ringschluss^[57] zum gewünschten Aminoisoxazol **43** mit Hydroxylamin in 2-Methoxyethanol mit 36 % Ausbeute (Abbildung 39).

Weshalb der Ringschluss beim nicht chlorierten Analogon **42** nicht realisiert werden konnte, trotz erfolgreicher Darstellung des chlorierten Analogons **43**, konnte leider nicht geklärt werden.

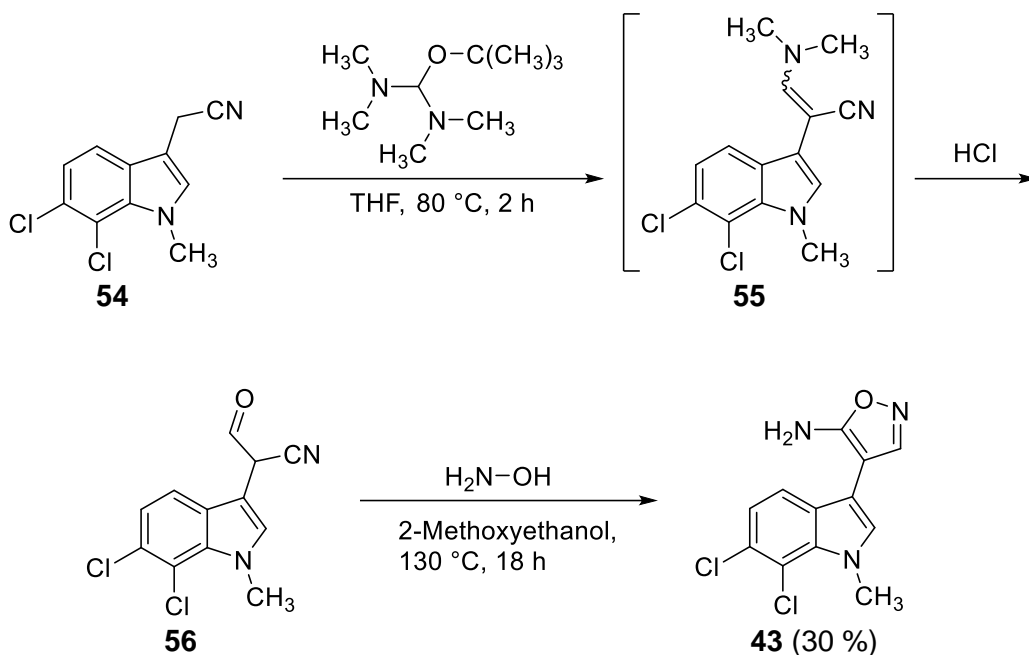


Abbildung 39: Synthese des dichlorierten Aminoisoxazolyindols **43**

3.1.6 Strukturtypen F und G: Aminopyrazole

Aufbauend auf die Bachelorarbeit wurden im Folgenden weitere fünfgliedrige Amino-Heterocyclen synthetisiert. Für die Darstellung von Aminopyrazolen des Typs **F** ((3-Aminopyrazol-5-yl)indole) konnten die schon oben in Kapitel 3.1.3 beschriebenen Cyanoketone **28** und **29** verwendet werden. Durch die literaturbekannte Umsetzung von **28** mit Hydrazin in Acetonitril unter saurer Katalyse von *p*-Toluolsulfonsäurechlorid konnte das 3-Aminopyrazol **57** in sehr guter Ausbeute von 94 % dargestellt werden (Abbildung 40)^[59].

Analog zum soeben beschriebenen Aminopyrazol **57** lieferte die Cyclisierung^[59] des N-methylierten Cyanoketons **29** mit Hydrazin das am Indol-Stickstoff methylierte Analogon **58** in mäßiger Ausbeute (Abbildung 40).

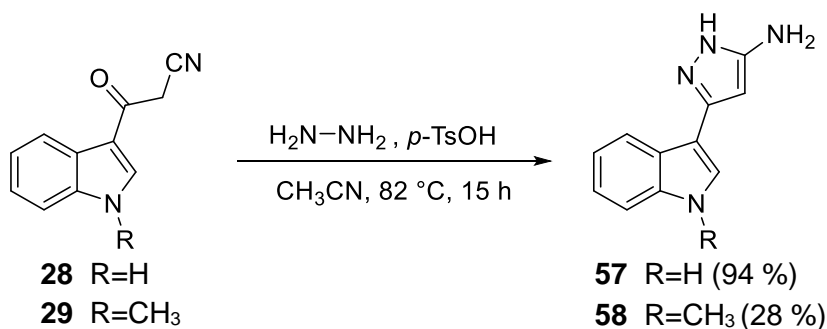


Abbildung 40: Darstellung der Aminopyrazole **57** und **58** vom Typ **F**

Im Anschluss daran wurde auch das entsprechende 6,7-Dichlorindol-Analogon des N-methylierten Aminopyrazols **58** synthetisiert. Aus dem schon in Kapitel 3.1.5 (Abbildung 35) beschriebenen Cyanoketon **47** konnte durch Cyclisierung^[59] mit Hydrazin das 6,7-dichlorierte Aminopyrazolyndol **59** mit 85 % Ausbeute dargestellt werden (Abbildung 41).

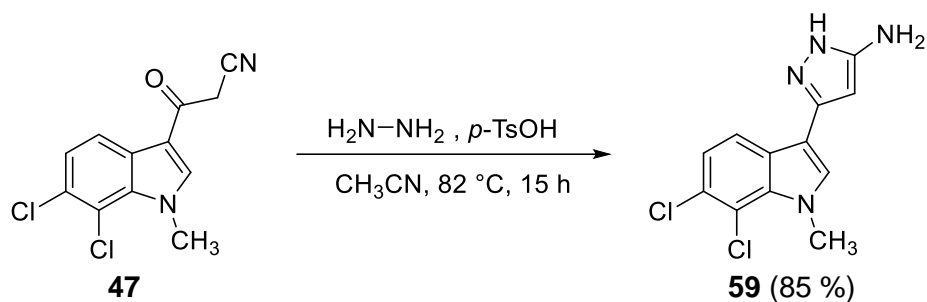


Abbildung 41: Synthese des 6,7-dichlorierten Aminopyrazolyndols **59**

Aminopyrazole vom Strukturtyp **G** stellen das Regioisomer des Aminopyrazols **58** vom Typ **F** (Abbildung 40) dar und sollten anschließend hergestellt werden. Hier ist anstelle des C-3 des Aminopyrazols das C-4 des Pyrazols mit dem C-3 des Indols verknüpft. Das bereits in Kapitel 3.1.5 (Abbildung 37) dargestellte 3-Oxopropannitril **51** konnte durch Kondensation^[58,59] mit Hydrazin unter Katalyse von *p*-Toluolsulfonsäurechlorid zum Aminopyrazolyndol **60** cyclisiert werden (Abbildung 42).

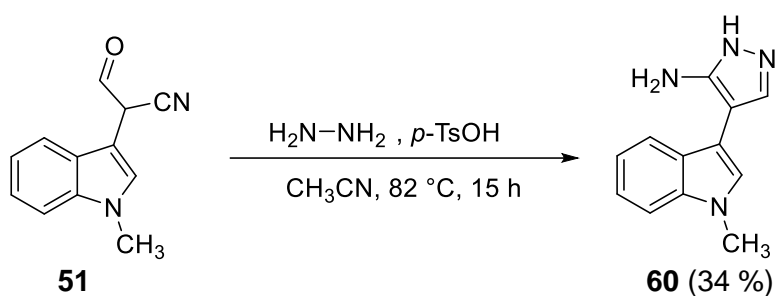


Abbildung 42: Darstellung des Aminopyrazolyndols **60** vom Typ **G**

3.1.7 Strukturtyp H: Aminotriazole durch 1,3-dipolare Cycloaddition (Huisgen-Reaktion, Klick-Chemie)

Verbindungen vom Aminotriazol-Typ **H** wurden mithilfe einer 1,3-dipolaren Cycloaddition aufgebaut. Das prominenteste Beispiel einer 1,3-dipolaren Cycloaddition stellt die von Huisgen entwickelte Reaktion von Alkinen mit Aziden dar. Dabei wird eine dipolarophile ungesättigte Verbindung, wie Alkene, Alkine, oder heteroatomhaltige Gruppen (Carbonylverbindungen, Nitrile) mit 1,3-dipolaren Verbindungen zu einem fünf-gliedrigen Heterocyclus umgesetzt. Die Azid-Gruppe eignet sich dabei als 1,3-dipolare Verbindung besonders gut. Sie ist hydrolysestabil, dimerisiert nicht und ist besonders leicht einzuführen^[92]. Als weitere 1,3-dipolare Verbindungen können auch Nitrone, Ozon, Nitriloxide oder Diazoalkane verwendet werden. Sie bestehen aus mindestens drei Atomen, besitzen Heteroatome und können durch mesomere Grenzstrukturen mit delokalisierter positiver und negativer Ladung beschrieben werden. Bei der Cycloaddition des ladungsfreien fünf-gliedrigen Heterocyclus werden dabei 3 Atome des Dipols mit 2 Atomen des Dipolarophils durch zwei neue σ -Bindungen verknüpft, weshalb die 1,3-dipolare Cycloaddition ebenso als (3+2)-Cycloaddition bezeichnet werden kann^[93,94].

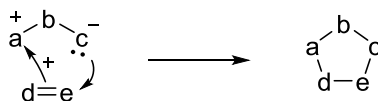


Abbildung 43: Schematische Darstellungen von Triazolen

Bei der klassischen Huisgen-Reaktion werden zur Cycloaddition erhöhte Temperaturen benötigt. Außerdem verläuft die Addition bei unsymmetrisch substituierten Alkinen nicht regiospezifisch. Daher kann sie in ihrer ursprünglichen Form nicht zu den Klick-Reaktionen nach der Definition von Sharpless^[92] gezählt werden. Bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition von Aziden mit terminalen Alkinen kann sowohl das 1,4-Regioisomer, als auch das 1,5-Regioisomer gebildet werden (Abbildung 44)^[95,96].

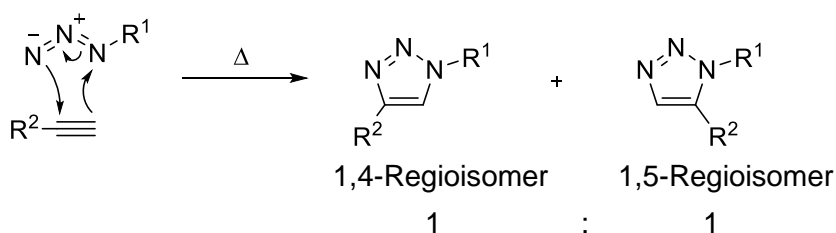


Abbildung 44: Huisgen-Reaktion von Aziden mit terminalen Alkinen

Bei einer Kupfer-katalysierten Variante der Huisgen-Cycloaddition (CuAAC) handelt es sich um eines der ersten bekannten Beispiele der Klick-Chemie^[96]. Diese verläuft regioselektiv und liefert nur das 1,4-Regioisomer. Außerdem toleriert diese Reaktion eine Vielzahl funktioneller Gruppen und kann in nahezu allen Lösungsmitteln, sogar in wässriger Lösung, bei sehr milden Temperaturen durchgeführt werden^[96]. Eine weitere Variante der 1,3-dipolaren Cycloaddition stellt die Ruthenium-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition (RuAAC) dar. Dabei kann die Regioselektivität je nach verwendetem Katalysator bzw. dessen Liganden gesteuert werden^[97]. Bei der Reaktion von Aziden mit terminalen Alkinen kann deshalb entweder ein 1,4- oder ein 1,5-disubstituiertes Triazol generiert werden^[97,98]. Mithilfe des Katalysators kann bei CuAAC bzw. RuAAC die hohe Aktivierungsenergie von ca. 105 kJ/mol bei der Reaktion von Aziden mit Alkinen überwunden werden und somit die Cyclisierung zum Triazol stattfinden^[96]. Den Begriff der Klick-Reaktion prägten 2001 K. Berry Sharpless mit Hartmuth C. Kolb und M. G. Finn. Die Klick-Chemie beschreibt eine Möglichkeit „Verbindungen durch Zusammenfügen kleiner Einheiten über Heteroatombindungen (C-X-C)“^[92] schnell und einfach darzustellen. Sie umfasst, neben der 1,3-dipolaren Cycloaddition, Diels-Alder-Reaktionen, nucleophile Substitutionen, insbesondere Ringöffnungsreaktionen von gespannten heterocyclischen Elektrophilen, nichtaldolartige Carbonylreaktionen wie die Bildung von Harnstoffen, aromatischen Heterocyclen, Hydrazonen und Amiden sowie Additionen an C-C-Mehrfachbindungen, besonders oxidative wie Epoxidierungen, Dihydroxylierungen und Aminohydroxylierungen^[92,97].

Den Kriterien von Sharpless nach muss eine Klick-Reaktion:

- modular und breit anwendbar sein,
- zu hohen Ausbeuten führen,
- nur nicht störende Nebenprodukte liefern, die mit nichtchromatographischen Verfahren abtrennbar sind,
- stereospezifisch ablaufen (nicht notwendigerweise enantioselektiv),
- unempfindlich gegenüber Sauerstoff und Wasser sein,
- nur leicht erhältliche Ausgangsverbindungen und Reagenzien benötigen,
- bequeme Lösungsmittel verwenden, die leicht entfernbar sind und eine einfache Produktisolierung ermöglichen,
- zu stabilen Produkten führen^[92,97].

Zur Darstellung des Aminotriazols **63** wurde 3-Indolacetonitril **35** mit Benzylazid **61**, bei dem der Benzylrest eine später wieder abspaltbare Schutzgruppe darstellt, cyclisiert (Abbildung 46).

Im ersten Schritt wurde das Benzylazid **61** durch Umsetzung von Benzylchlorid bzw. Benzylbromid mit Natriumazid nach einer literaturbekannten Methode hergestellt (Abbildung 45)^[99,100].

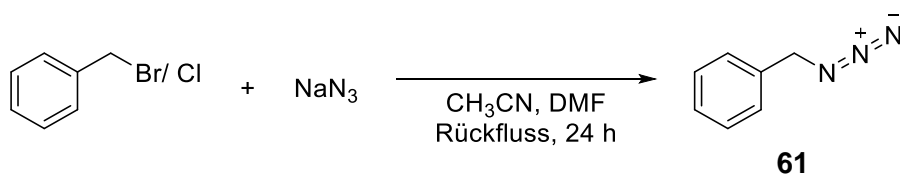


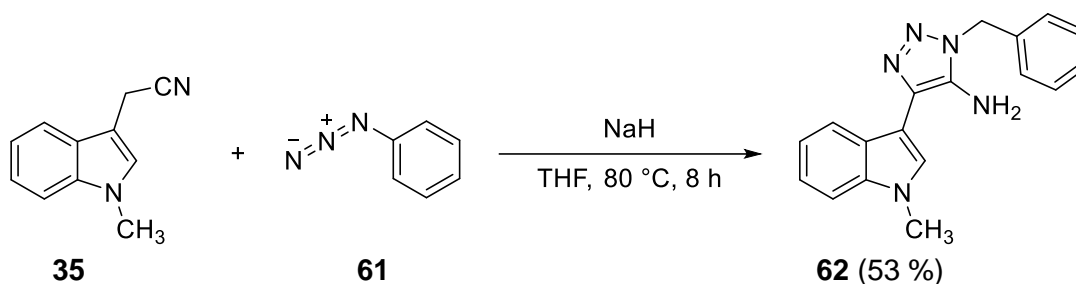
Abbildung 45: Synthese des Benzylazids **61**

Die anschließende Cycloaddition^[101] des bereits in Kapitel 3.1.4 beschriebenen N-methylierten 3-Indolacetonitrils **35** und Benzylazid **61** sollte unter Zusatz von Natriummethanolat durchgeführt werden.

Die Base bewirkt initial die Deprotonierung der Methylengruppe des 3-Indolacetonitrils **35**. Anschließend findet eine nucleophile Addition der deprotonierten Verbindung am Benzylazid statt. Diese verläuft laut Lieber *et al.*^[102,103] bei Aziden mit elektronenziehenden aromatischen Gruppen mit sehr guter Ausbeute. Jedoch sollte die Addition, laut Literatur, auch mit verminderter Ausbeute für Benzylazide, Ethylazide und *N*-Hexylazide funktionieren. Die folgende Cycloaddition sollte dann das gewünschte 5-Amino-1,2,3-Triazol liefern.

Leider konnten in meinem Fall nach 5 stündigem Erhitzen zum Rückfluss bzw. unter Mikrowellenbedingungen bei 110 °C und 100 W nur die beiden Edukte **35** und **61** zurückgewonnen werden. Nachdem die erste Idee zur Darstellung des geschützten Triazols **62** gescheitert war, wurde versucht, in Anlehnung an Lieber *et al.*^[103] die Cycloaddition mithilfe der starken, nicht-nucleophilen Base Kalium-*tert*-butanolat zu bewerkstelligen. Leider konnte hier ebenfalls keine Cycloaddition zum Triazol **62** beobachtet werden.

Die erfolgreiche Umsetzung zum gewünschten Triazol **62** gelang analog der Methode von He *et al.*^[60], bei der das Benzylazid **61** mit 3-Indolacetonitril **35** in Anwesenheit von Natriumhydrid umgesetzt wurde (Abbildung 46). Das gewünschte Benzyl-geschützte Triazol **62** konnte dabei mit einer Ausbeute von 30 bis 50 % erhalten werden.

Abbildung 46: Darstellung des Benzyl-geschützten Triazols **62**

3.1.7.1 Versuche zur Abspaltung der Benzylschutzgruppe mittels Wasserstoff, Pd/C

Die nachfolgende Abspaltung der Benzylschutzgruppe sollte das freie Aminotriazol **63** liefern. Es stellte sich jedoch als sehr schwierig heraus, die Schutzgruppe durch gängige Methoden abzuspalten. Mittels schonender Hydrierung^[60] mit Wasserstoff und Pd/C als Katalysator konnte keine Umsetzung zum freien Aminotriazol **63** beobachtet werden (Abbildung 47). Auch durch Erhöhung der Temperatur und durch Anwendung von 30 – 40 bar Druck bei der Hydrierung konnte kein gewünschtes Produkt dargestellt werden. Es wurde jeweils nur das Edukt **62** zurückgewonnen.

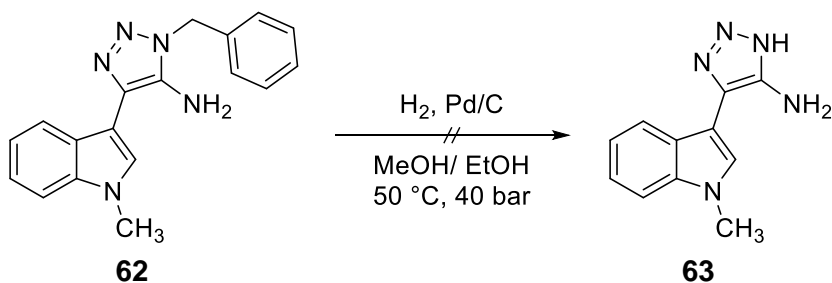


Abbildung 47: Versuch zur Abspaltung der Benzylschutzgruppe

3.1.7.2 Birch-Reduktion zur Abspaltung der Benzylschutzgruppe

Nachdem die Abspaltung der Benzylschutzgruppe mittels Hydrogenolyse gescheitert war, wurde versucht analog zu Sutherland^[101] die Benzylschutzgruppe mittels Birch-Reduktion abzuspalten. Hoover *et al.*^[104] beschrieb bereits, dass eine Debenzylierung eines Benzylaminotriazols unter Birch-Bedingungen, analog der Abspaltung einer Benzylschutzgruppe bei Imidazolen^[105], möglich ist.

Die Abspaltung^[101] der Benzylschutzgruppe vom geschützten Triazol **62** wurde in flüssigem Ammoniak mit Natrium durchgeführt (Abbildung 48). Die Analyse des Produkts zeigte zwar die gewünschte Abspaltung der Benzylschutzgruppe, aber zusätzlich konnte eine unerwünschte Reduktion des Indols zum Indolin beobachtet werden (Abbildung 48). Bei der Auswertung der NMR-Spektren konnten 3 zusätzliche Signale, mit jeweils einer Integration von 1 H identifiziert werden (Pfeile in Abbildung 49). Das Signal bei $\delta = 4.67$ ppm konnte dem 3-H des Indols eindeutig zugeordnet werden. Die beiden Protonen am C-2 spalten in die beiden Signale bei $\delta = 3.56$ ppm und $\delta = 3.45$ ppm auf. Das MS-Spektrum ergab eine exakte Masse von $m/z = 215.1170$, was die Abspaltung der Benzylschutzgruppe, aber auch die unerwünschte Reduktion bestätigte.

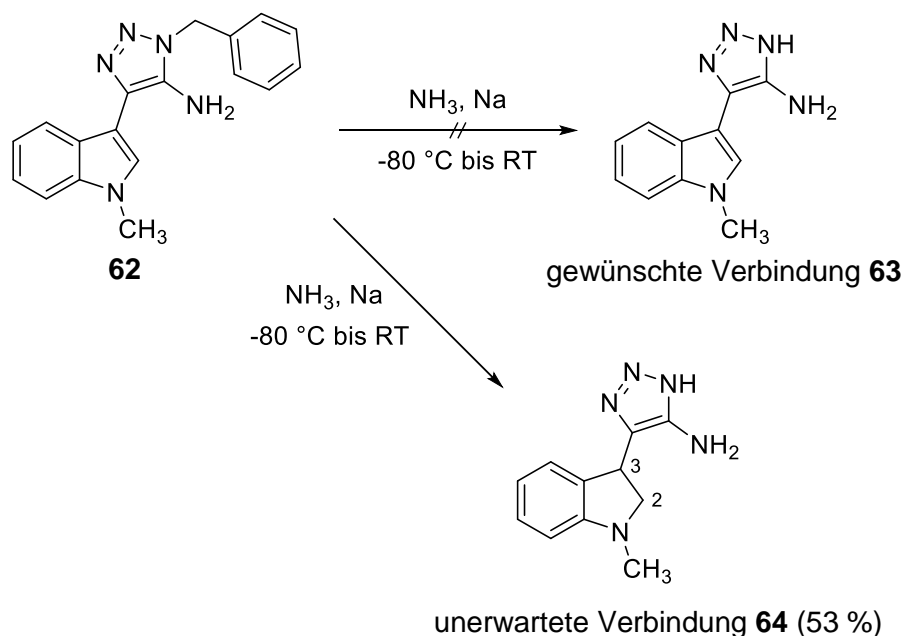


Abbildung 48: Abspaltung der Benzylgruppe unter Birch-Bedingungen mit zusätzlicher Reduktion des Indols zum Indolin **64**

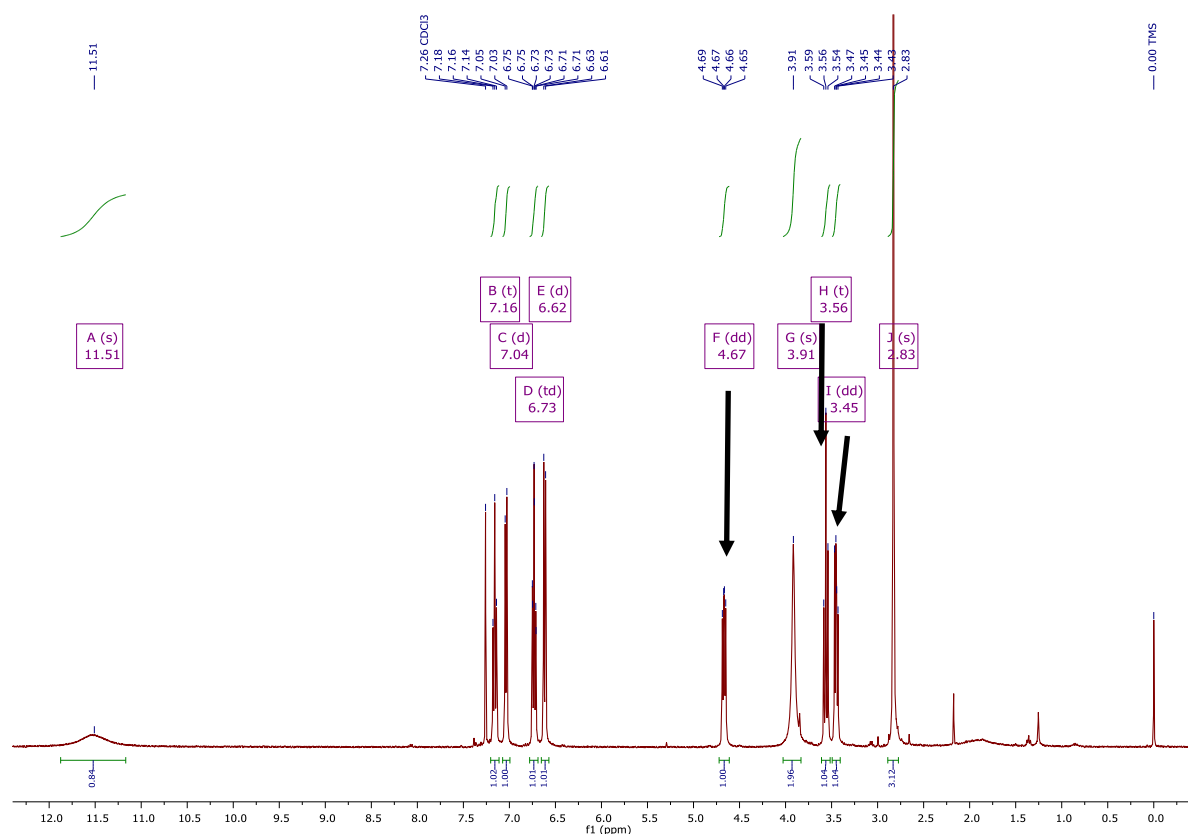


Abbildung 49: ^1H -NMR-Spektrum des unerwarteten Aminotriazols **64**

3.1.7.3 Oxidative Methoden zur Abspaltung einer *p*-Methoxybenzylschutzgruppe

Da auch Plan B, die Abspaltung der Benzylschutzgruppe mittels Birch-Reduktion und somit die Darstellung des Aminotriazols **63**, nicht realisiert werden konnte, wurde als Alternative der *p*-Methoxybenzyl-Rest (PMB) als Schutzgruppe in der Aminotriazol-Zwischenstufe verwendet. Dazu wurde 1-(Chlormethyl)-4-methoxybenzol mit Natriumazid nach Literatur zur entsprechenden Azid-Verbindung **65** umgesetzt^[106]. Dieses Azid wurde mit 3-Indolacetonitril **35** unter den oben beschriebenen Bedingungen (Natriumhydrid als Base) zur geschützten Aminotriazol-Zwischenstufe^[60] **66** cyclisiert (Abbildung 50).

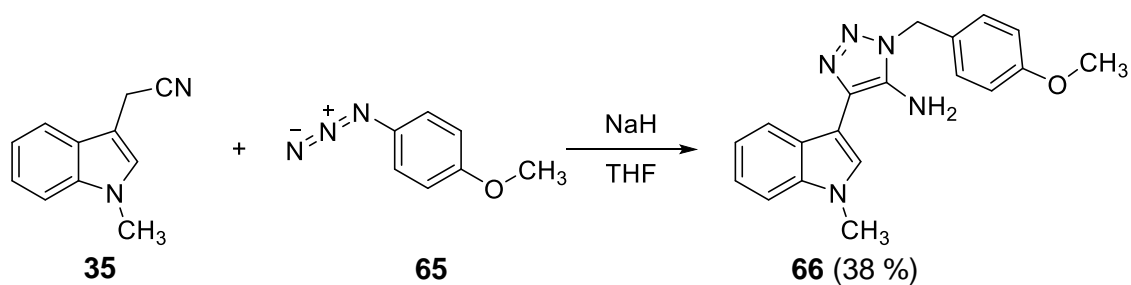


Abbildung 50: Synthese des PMB-geschützten Aminotriazols **66**

Wrobel^[107] verwendete in seiner Dissertation ebenfalls eine *p*-Methoxybenzylgruppe als Amin-Schutzgruppe und nutzte dabei deren Säurelabilität zur selektiven Abspaltung aus. Er konnte die Schutzgruppe durch Zugabe von HBr in Eisessig und Anisol abspalten. Das Anisol dient hierbei als Scavenger für die intermediär gebildeten Benzylkationen. Analog dieser Methode sollte die *p*-Methoxybenzylgruppe vom geschützten Aminotriazol **66** abgespalten werden. Jedoch konnte auch hier nur das Edukt zurückgewonnen werden.

Alternative Möglichkeiten zur Abspaltung einer *p*-Methoxybenzylschutzgruppe, einer der wichtigsten Schutzgruppen für Alkohole und Amine, sind oxidative Methoden unter Verwendung von 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) oder Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN)^[108]. Laut Literatur liefert DDQ eine selektive Abspaltung der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe^[109]. Eine initiale Ausbildung eines Charge-Transfer-Komplexes (CT), gefolgt von einer Dehydrierung spaltet hierbei die Schutzgruppe ab und das freie Amin und Anisaldehyd entstehen. Ein weiteres Reagenz zur oxidativen Abspaltung einer *p*-Methoxybenzylgruppe ist CAN. Ähnlich wie DDQ dient CAN als Oxidationsmittel, wodurch das *p*-Methoxybenzylamin zum *p*-Chinonimin oxidiert und anschließend hydrolytisch gespalten wird^[110,111]. Eine chemoselektive Abspaltung der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe bei tertiären Aminen ist im Vergleich zu DDQ nur selten möglich^[112,113,114]. In der Literatur finden sich aber auch einige Beispiele mit schlechter Ausbeute^[110,115] bzw. Beispiele bei denen die Abspaltung nicht möglich war^[116,117].

Die Versuche zur Abspaltung der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe vom PMB-geschützten Aminotriazol **66** analog Literatur lieferten weder mit DDQ^[109] noch mit CAN^[110] das gewünschte freie Aminotriazol **63**. In beiden Fällen konnte lediglich das Edukt **66** zurückgewonnen werden. Daher musste eine nochmal andere Schutzgruppe gewählt werden.

3.1.7.4 Abspaltung der SEM-Schutzgruppe

Nachdem sowohl die Abspaltung der Benzyl-, als auch der *p*-Methoxybenzylschutzgruppe trotz Variationen der Reaktionsbedingungen fehlgeschlagen war, sollte die Darstellung des gewünschten Aminotriazols **63** im Anschluss mit einer weiteren, leicht abspaltbaren Schutzgruppe versucht werden. Als Schutzgruppe wurde hierzu die *N*-[2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl-Gruppe (SEM) ausgewählt. Diese ist stabil gegenüber schwachen Säuren und Laugen, starken Nucleophilen und Metallhydrid Reduktionsmitteln^[118]. Die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe lässt sich indes selektiv unter sehr milden Bedingungen mit Fluorid, bevorzugt mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) durchführen^[112,118]. Alternativ kann eine saure Hydrolyse mit Trifluoressigsäure oder mit HCl in Methanol zur Abspaltung der SEM-Schutzgruppe genutzt werden^[112,118].

Im ersten Schritt wurde das SEM-Azid **68** durch Umsetzung^[119] von SEM-Chlorid **67** mit Natriumazid unter Mikrowellenbedingungen (90 W, 120 °C, 30 min) hergestellt (Abbildung 51).

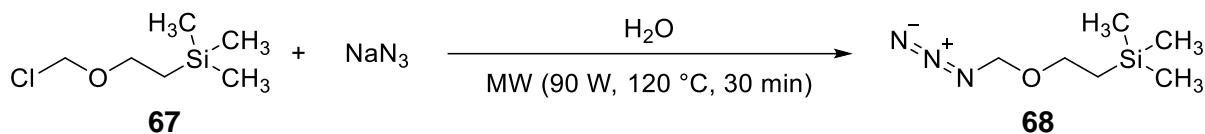


Abbildung 51: Synthese des SEM-Azids **68**

Dieses wurde mit 3-Indolacetonitril **35** in Gegenwart von Natriumhydrid^[60] zum SEM-geschützten Aminotriazol **69** umgesetzt, allerdings gelang dies nur mit einer Ausbeute von 19 % (Abbildung 52).

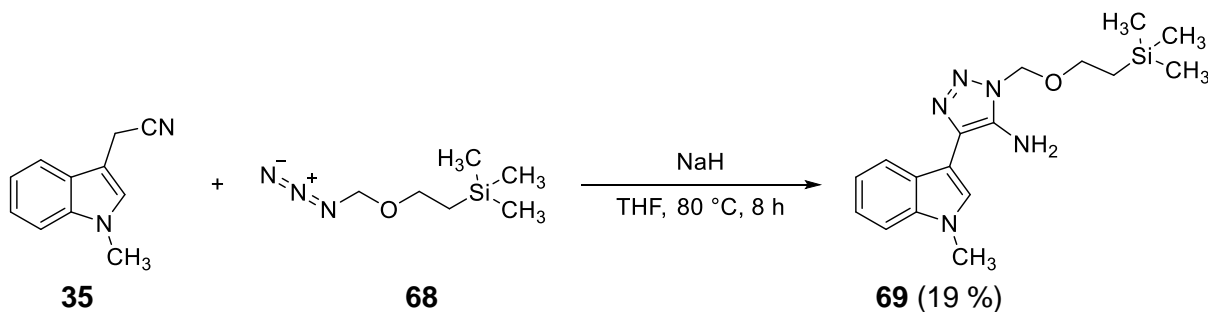


Abbildung 52: Synthese des SEM-geschützten Aminotriazols **69**

Für die Abspaltung der SEM-Schutzgruppe standen, wie oben beschrieben, mehrere Methoden zur Auswahl. Als Erstes wurde versucht^[112] die SEM-Schutzgruppe durch Erhitzen mit TBAF in THF zu entfernen. Das gewünschte Aminotriazol **63** konnte dabei erstmals mit einer Ausbeute von 11 % erhalten werden. Bei der Entschützung^[120] von **69** mit konz. HCl in Methanol konnte die Ausbeute auf akzeptable 48 % gesteigert werden (Abbildung 53).

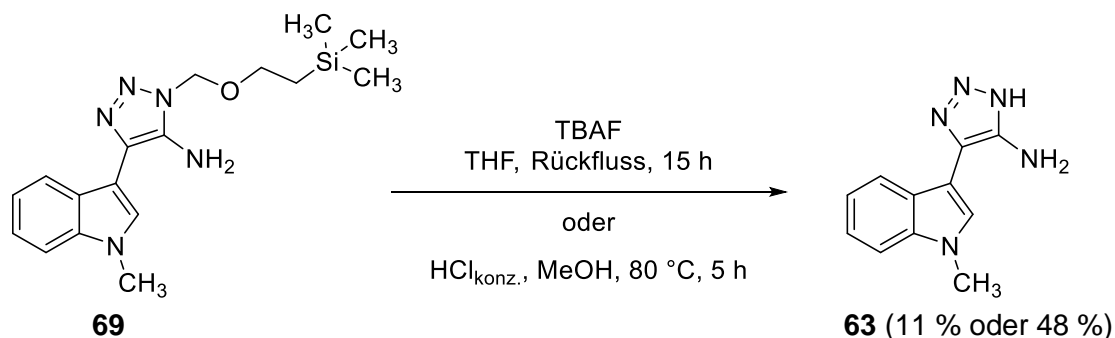


Abbildung 53: Abspaltung der SEM-Schutzgruppe zum freien Aminotriazol **63**

Nach erfolgreicher Darstellung des freien Aminotriazols **63** sollte das entsprechende 6,7-Dichlorindol-Analogon mithilfe derselben Synthesestrategie hergestellt werden. Die Synthese des benötigten dichlorierten 3-Indolacetonitrils **54** wurde bereits in Kapitel 3.1.5 (Abbildung 38) ausführlich beschrieben. Dieses wurde mit dem soeben beschriebenen SEM-Azid **68** und Natriumhydrid in THF^[60] zum SEM-geschützten Aminotriazol **70** umgesetzt. Die Aufreinigung lieferte **70** nur in verunreinigter Form und in äußerst geringer Ausbeute von 6 % (Abbildung 54).

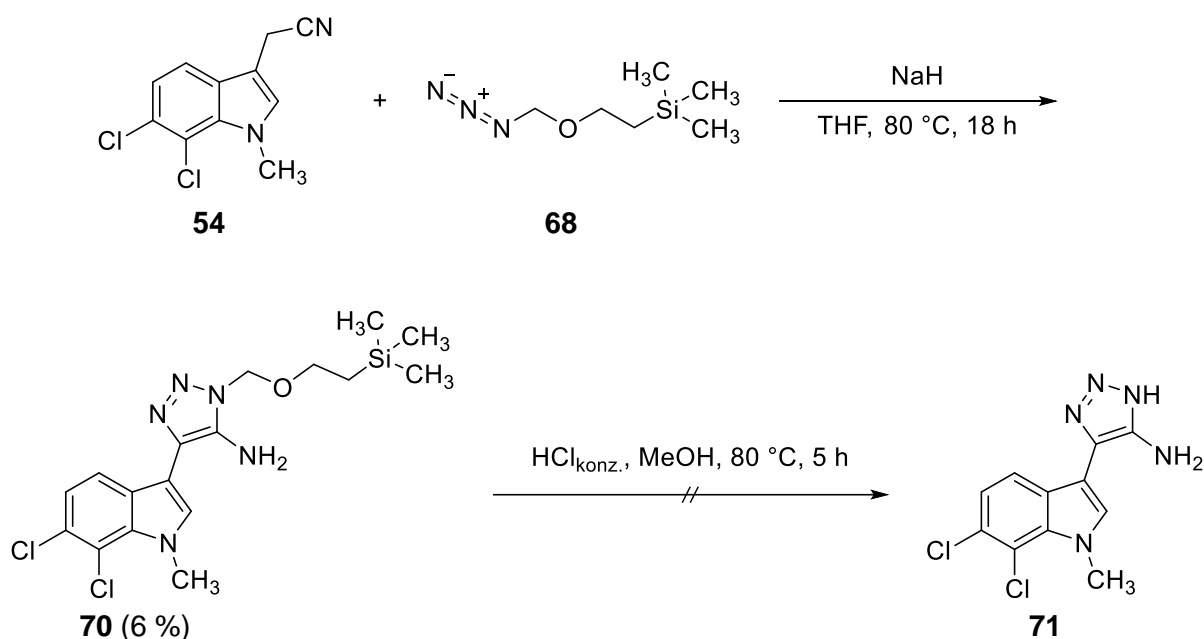


Abbildung 54: Versuch zur Darstellung des 6,7-dichlorierten Aminotriazolyindols **71**

Beim abschließenden Versuch zur Entschützung zum freien Aminotriazol **71** war auf der zur Reaktionskontrolle erzeugten DC kein geschütztes Aminotriazol **70**, sondern ein neu entstandener Spot mit einem ähnlichen R_f -Wert wie das nicht chlorierte Aminotriazol **63** zu erkennen. Leider konnte das gewünschte dichlorierte Aminotriazol **71** aufgrund der sehr geringen Ausbeute des vorherigen Syntheseschritts nicht isoliert werden. Der vergleichbare R_f -Wert des Aminotriazols **63** und des unbekannten Spots deutet aber darauf hin, dass das dichlorierte Aminotriazol **71** in nicht isolierbarer Menge entstanden ist. Das NMR-Spektrum einer isolierten Fraktion konnte die Struktur von **71** jedoch nicht beweisen.

Weitere Bemühungen zur Darstellung des dichlorierten Aminotriazols **71** wurden aufgrund der sehr schlechten Ausbeute bei der Cycloaddition und des nicht aufzureinigbaren dichlorierten Triazols **70** nach mehreren Versuchen eingestellt.

3.2 Synthese von 3-Heteroarylindolen mittels Pd-katalysierter Kreuzkupplungsreaktionen

Nach der Durchführung der oben beschriebenen Synthesen zur Darstellung von Indolen, die an C-3 mit Amino-Heteroaromaten substituiert sind, mittels *de-novo*-Synthese der Heteroaromaten an C-3 sollten weitere Zielverbindungen mittels Pd-katalysierter Kreuzkupplungsreaktionen hergestellt werden. Als zentrale Bausteine waren entweder ein an Position 3-halogeniertes Indol und ein Amino-Heteroaromat mit einer Boronsäure(ester)gruppe oder ein Indol, das an Position 3 eine Boronsäure/-ester hat und ein halogenierter Amino-Heteroaromat erforderlich.

Plan A beinhaltete als ersten Schritt die Halogenierung^[65] von Indolen an C-3 mit *N*-Halogensuccinimiden in DMF. Die Umsetzung von Indolen mit *N*-Iod- bzw. *N*-Bromsuccinimid in DMF verlief in sehr guter bis quantitativer Ausbeute. Die sehr begrenzte Stabilität von 3-Halogenindolen^[65] stellte dabei aber ein Problem dar. Bereits nach wenigen Stunden bzw. Tagen Lagerung oder bei zu starker thermischer Belastung bei der Aufarbeitung zersetzten sich die 3-Halogenindole teilweise zu einem nicht identifizierbaren braun-schwarzen Harz. Die entsprechenden 3-Halogenindole mussten daher jeweils frisch hergestellt und sofort weiter umgesetzt werden.

Der zweite nötige Synthesebaustein bei der Pd-katalysierten Kreuzkupplung war jeweils eine heteroaromatische Boronsäure/-ester. Bei Plan A müsste also für jeden einzuführenden Heteroaromaten zuerst die entsprechende Boronsäure synthetisiert werden. Exemplarisch sollte dieses Konzept am 2-Aminopyrimidin-5-yl-Rest ausprobiert werden. Die entsprechende Boronsäure sollte ausgehend von 5-Brompyrimidin-2-amin mit *n*-BuLi und Triisopropylborat in THF bei -78 °C synthetisiert werden.^[121] Nach Literatur sollte eine Ausbeute von 25 – 46 % erhalten werden^[121]. Die Aufarbeitung lieferte jedoch kein Produkt. Anstelle dafür konnte in meinem Fall die Abspaltung des Bromsubstituenten zum Aminopyrimidin beobachtet werden. Leider traten damit bereits zu Beginn von Plan A Probleme bei der Herstellung der entsprechenden Boronsäure auf, weshalb dieser Syntheseweg nicht weiter verfolgt wurde.

Daraufhin wurde Plan B entwickelt, der sowieso konvergenter als Plan A war. Dieser beinhaltete die Herstellung der Indol-3-boronsäure als zentralen Baustein und dann jeweils in einem Arbeitsgang die Suzuki-Kupplung mit leicht zugänglichen Halogen-Amino-Heteroaromaten durchzuführen.

Es sollten, wie bereits in der Themenstellung (Abbildung 11, Kapitel 2.1) erwähnt, Verbindungen mit jeweils verschiedenen Indol-Grundkörpern hergestellt werden. Dazu zählten neben Indolen mit geschütztem/methyliertem Indol-Stickstoff auch Indole mit freier NH-Funktion.

Die Suzuki-Kupplungen von ungeschützten, stickstoffhaltigen Heteroaromaten verlaufen unter Standard-Bedingungen jedoch meist erfolglos^[122]. In der Literatur sind nur wenige Beispiele vorhanden, in denen eine ungeschützte NH-Funktion in einer Suzuki-Kupplung umgesetzt wurde. Neben der Acidität der freien NH-Gruppe führt eine Komplexierung des Katalysator-Metalls zur Deaktivierung des Katalysators und somit zu einer Inhibierung der Kupplungsreaktion. Ebenso wird die Kreuzkupplung bei freier NH-Funktion durch eine Erhöhung der Aktivierungsenergie für die oxidative Addition und die reduktive Eliminierung beeinflusst. Durch Verwendung spezieller, meist sehr teurer Katalysatoren, einer erhöhten Menge an Boronsäure oder der Erhöhung der Reaktionstemperatur kann eine Suzuki-Kupplung trotz freier NH-Funktion durchgeführt werden. Unter Standard-Bedingungen kommen deshalb Schutzgruppen zum Einsatz, die die nachteiligen Effekte einer freien NH-Funktion ausgleichen^[122]. In dieser Arbeit wurde die freie NH-Funktion des Indols durch verschiedene Gruppen geschützt. In einem Fall wurde Indol nach einer Methode von Yao *et al.* am Indol-Stickstoff mit einer Tosylgruppe geschützt^[123]. Die Umsetzung mit *p*-Tosylchlorid und Natriumhydrid zum Tosyl-geschützten Indol **72** erfolgte in quantitativer Ausbeute. Die anschließende Bromierung^[65] des Indols an C-3 mit *N*-Bromsuccinimid in DMF zum geschützten 3-Bromindol **73** gelang ebenfalls in nahezu quantitativer Ausbeute (Abbildung 55).

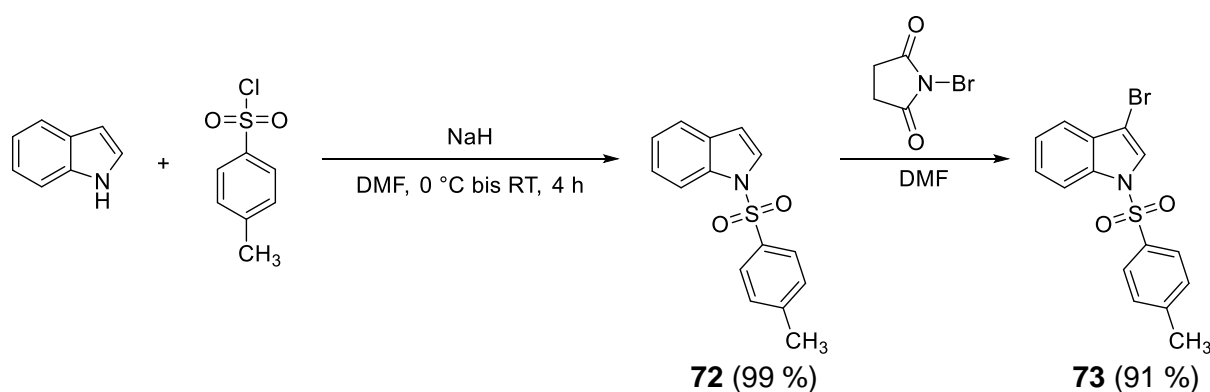


Abbildung 55: Darstellung des N-Tosyl-geschützten 3-Bromindols **73**

Die Synthese der N-Tosyl geschützten Boronsäure **74** wurde anschließend mit *n*-Butyllithium^[124] bzw. nach Literatur mit *tert*-Butyllithium und Trimethylborat in THF bei -78 °C durchgeführt (Abbildung 56)^[124,125].

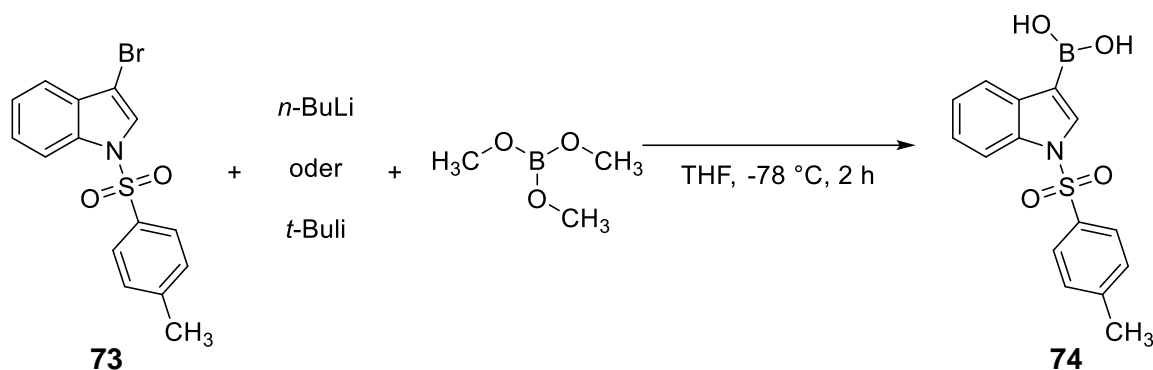


Abbildung 56: Synthese der N-Tosyl geschützten Boronsäure **74**

Die Aufreinigung der entstandenen Boronsäure **74** durch Säulenchromatographie an Kieselgel oder Aluminiumoxid war bedingt möglich. Die Boronsäure zersetzte sich teilweise während der Aufreinigung, wodurch kein sauberes Produkt isoliert werden konnte. Daher wurde die rohe Boronsäure **74** (trotz einiger im ¹H-NMR-Spektrum erkennbarer Verunreinigungen) ohne vorherige chromatographische Aufreinigung in einer ersten Modellreaktion in einer Suzuki-Kupplung^[124] mit 5-Brompyrimidin-2-amin unter Zusatz des Katalysators Pd(PPh₃)₄ umgesetzt. Durch die Verwendung von Kaliumcarbonat in Ethylenglycoldimethylether und Ethanol wurde bei der Kreuzkupplung unter den basischen Bedingungen ein Gemisch aus N-geschütztem **76** und detosyliertem Kupplungsprodukt **75** erhalten. Die vollständige Abspaltung^[126] der Tosylschutzgruppe wurde durch Nachbehandlung des Rohprodukts mit Kaliumhydroxid in 1,4-Dioxan und Methanol erreicht. Die Zielverbindung **75** wurde so in einer Ausbeute von 9 % erhalten. (Abbildung 57). Damit war die grundsätzliche Praktikabilität dieser Methode (Plan B) unter Beweis gestellt (Abbildung 57).

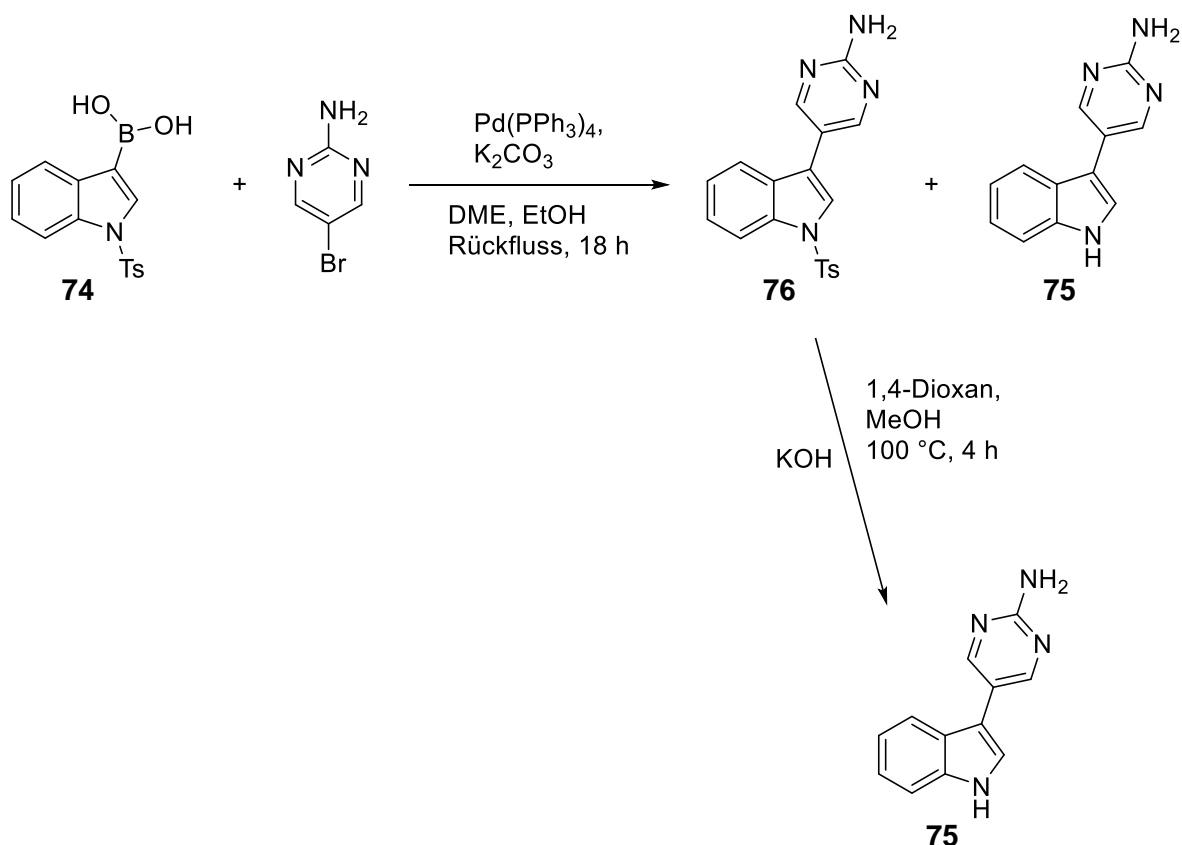
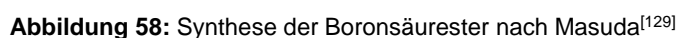


Abbildung 57: Synthese des Aminopyrimidylindols **75** mit nachträglicher Abspaltung der Tosylschutzgruppe mittels Kaliumhydroxid

Um den Umweg der nachträglichen Abspaltung der Schutzgruppe zu umgehen, wurde nach einer Methode gesucht, bei der die Schutzgruppe schon während des Kreuzkupplungsschritts abgespalten wird. Des Weiteren sollte die Synthesemethode auch noch bezüglich der Boronsäure-Herstellung optimiert werden. Anstelle von Boronsäuren sollten die stabileren und besser handhabbaren Boronsäureester eingesetzt werden^[127]. Diese lassen sich durch Verwendung von Catecholboran unter harschen Bedingungen bei 70 bis 100 °C oder mithilfe des Hydroborierungsreagenzes Pinacolboran unter sehr milden Bedingungen herstellen, sind stabil bei Raumtemperatur und können durch Säulenchromatographie aufgereinigt werden^[127]. Außerdem tolerieren Boronsäureester eine Vielzahl von funktionellen Gruppen, sowohl Elektronen-schiebende, als auch Elektronen-ziehende, wie z.B. CO_2Et , COMe , Me , CN , NO_2 ^[128]. Die Verwendung von Pinacolboran, anstelle von Catecholboran, führt zu einer besseren Stereo- und Regioselektivität, außerdem kann eine gute Chemoselektivität erzielt werden^[127]. Zwei Methoden zur Darstellung von stabilen Boronsäure-Bausteinen aus Halogenaromaten wurden nach Masuda (unter Verwendung von Dialkoxyboranen)^[128,129] und Miyaura (mit Tetraalkoxydiboranen)^[130] benannt. Diese sind im Vergleich zur obigen Methode über aromatische Lithium- oder Magnesium-Intermediate und deren Umsetzung mit Borsäureestern viel eleganter^[131].



Der hier ablaufende Reaktionsmechanismus unterscheidet sich laut Masuda^[128] grundlegend von Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen zwischen Halogenaromaten (R-X) und metallorganischen Verbindungen. Metallhydride, wie NaBH₄, Bu₃SnH oder Et₃SiH erleichtern normalerweise in Anwesenheit eines Palladium-Katalysators die Hydrogenolyse organischer Elektrophile zu Ar-H **78**. Die Elektrophile bilden dabei im ersten Schritt durch oxidative Addition an Pd⁰ einen R-Pd^{II}-X Komplex, der sich durch Transmetallierung mit dem Metallhydrid zum R-Pd^{II}-H Komplex umlagert und schließlich R-H durch reduktive Eliminierung abspaltet. Unter den Reaktionsbedingungen der Borylierung tritt aufgrund der schwachen Nucleophilie des Metallhydrids Pinacolboran eine sehr langsame Transmetallierung und somit ein geringes Maß an Hydrogenolyse zu Ar-H **78** auf.

Den entscheidenden Unterschied zur bekannten Palladium-katalysierten Kupplungsreaktion bewirkt die Base Triethylamin, wie oben erwähnt. Benkeser *et al.*^[133] konnten schon früher zeigen, dass die Reaktion von Triethylamin mit Hydrosilanen intermediär ein Silyl-Anion erzeugt (Abbildung 59).

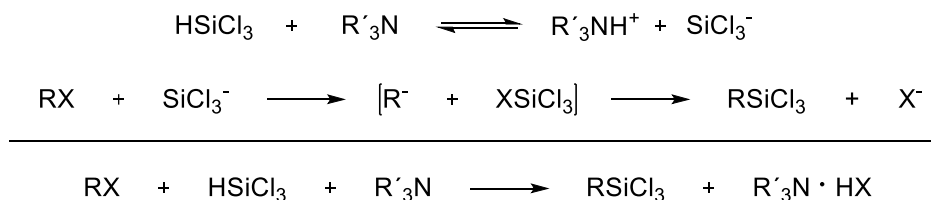


Abbildung 59: Bildung eines Silyl-Anions als postulierter Mechanismus

Ähnlich dem von Benkeser *et al.*^[133] beschriebenen Mechanismus entsteht ein Borylanion durch Reaktion von Triethylamin und Pinacolboran. Durch oxidative Anlagerung des Arylhalogenids (Ar-X) an den Palladium-Katalysator bildet sich im ersten Schritt ein Ar-Pd^{II}-X Komplex. Dieser reagiert mit dem erzeugten Borylanion unter Ligandenaustausch zu Ar-Pd^{II}-B(OR)₂ und Et₃NH·X. Zuletzt wird durch reduktive Eliminierung das Arylboronat abgespalten und zugleich der Katalysator regeneriert (Abbildung 60)^[128].

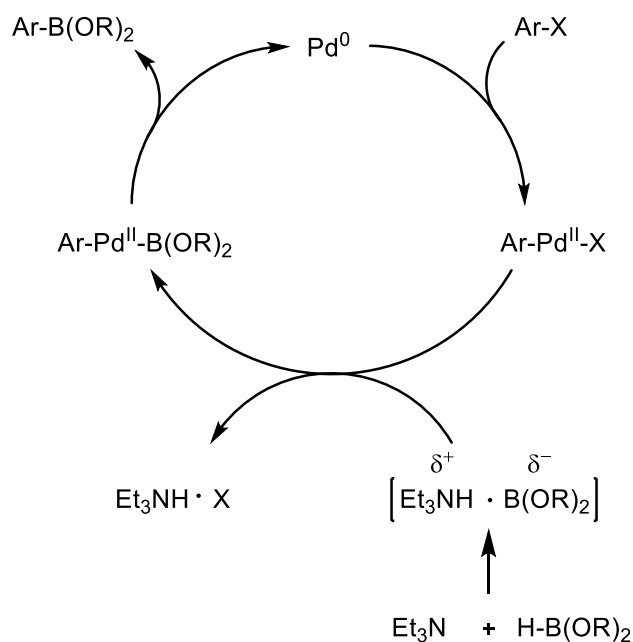


Abbildung 60: Möglicher Katalyse-Cyclus für die Borylierung

Eine andere Theorie für den Mechanismus der Borylierung ist, dass initial eine oxidative Addition von Dialkoxyboran an den Palladium-Katalysator stattfindet. Anschließend wird eine σ -Bindungs Metathese zwischen dem Boryl-Palladium-Komplex und dem Arylhalogenid vollzogen und es bildet sich das gewünschte Arylboronat (Abbildung 61).

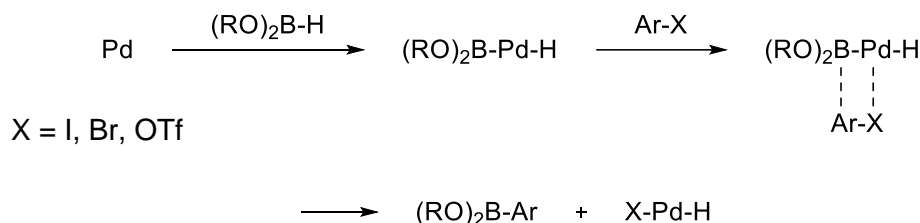


Abbildung 61: Reaktion von Dialkoxyboranen mit Arylhalogeniden unter Pd-Katalyse

Baudoin *et al.*^[134] konnte bereits Anfang des Jahrtausends die erste Eintopfmethode mit Masuda-Borylierung, gefolgt von einer Suzuki-Kupplung etablieren. Die Darstellung des dazu benötigten Arylboronats war sowohl durch Pinacolboran (Masuda) oder durch Tetraalkoxydiboron (Miyaura) möglich. Aufgrund der Stabilität, der besseren Verfügbarkeit und der höheren Reaktivität von Pinacolboran im Vergleich zu Tetraalkoxydiboron verwendete Baudoin für die Borylierung ortho-substituierter Arylhalogenide oder -triflate die Methode nach Masuda. Vor allem für sterisch gehinderte und elektronisch deaktivierte Kupplungspartner waren Verbesserungen nötig. Nach erfolgreicher Borylierung gelang es ihm durch Zugabe eines zweiten Arylhalogenids und einer geeigneten Base die Kreuzkupplung im selben Ansatzgefäß durchzuführen. Die Ausbeute über zwei Schritte konnte Baudoin *et. al.* durch Variation der Base auf 73 % bzw. bei sterisch gehinderten Substraten auf 66 % steigern.

Durch die Masuda-Borylierung mit anschließender Suzuki-Kupplung (MBSC) im Eintopfverfahren sollte sich eine Vielzahl der gewünschten Alkaloide mit Pyrrol- bzw. Indol-Grundkörper sowie einem Aminopyrimidin-Rest (Tabelle 1) herstellen lassen. Eine elegante und effiziente Methode zur Synthese von 3-substituierten Indolen nach dieser Strategie stellt die Methode von Merkul *et al.*^[135] dar. Merkul verwendete für seine Synthesen N-Boc geschützte 3-Iod-Azaindole, die durch Masuda-Borylierung initial in die entsprechenden Boronsäureester umgewandelt wurden. Diese wurden ohne vorherige Aufarbeitung in einer Suzuki-Kupplung zu den gewünschten Arylindolen umgesetzt. Die Einführung einer Schutzgruppe am Indol-Stickstoff war für die geplante Kreuzkupplungsreaktion laut Witulski zwingend nötig^[136]. Einerseits wird dadurch die Komplexierung des Katalysator-Metalls verhindert und andererseits die Acidität der freien NH-Gruppe gesenkt^[122].

Als zentrale Zwischenstufe für die hier angestrebten MBSC wurde somit ein N-Boc geschütztes Indol benötigt. Hierzu wurde Indol durch Iodierung^[65] mit *N*-Iodsuccinimid (NIS) mit 71 % Ausbeute zum 3-Iod-1*H*-indol (**79**) umgesetzt. Die nachfolgende Einführung der Boc-Schutzgruppe am Indol-Stickstoff wurde nach Literatur durch Umsetzung von 3-Iod-1*H*-indol (**79**) mit Di-*tert*-butyldicarbonat, Triethylamin und DMAP mit sehr guter Ausbeute erzielt (Abbildung 62)^[136].

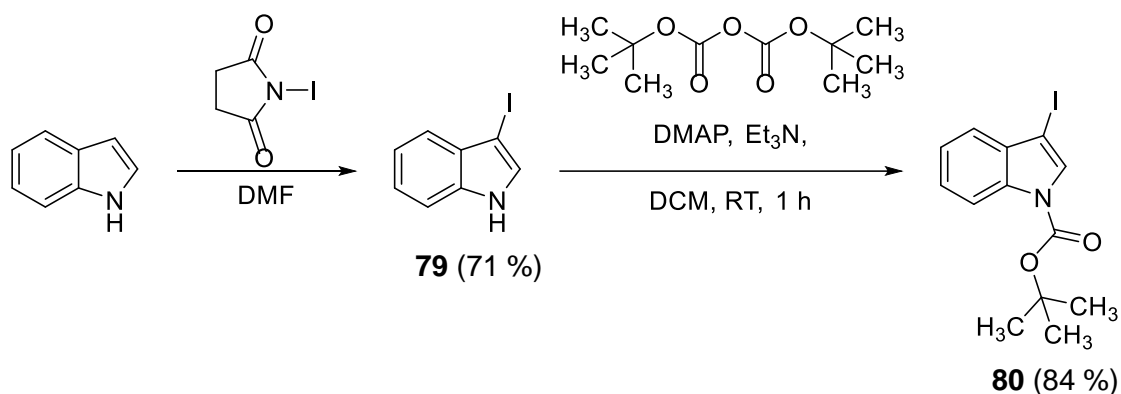


Abbildung 62: Synthese des N-Boc geschützten 3-Iodindols **80**

Mit dem so erhaltenen N-Boc geschützten 3-Iodindol **80** wurde im nächsten Schritt die Masuda-Borylierung durchgeführt. Das Edukt wurde analog zu Merkul *et al.*^[135] in 1,4-Dioxan gelöst und mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) unter Stickstoff-Atmosphäre versetzt. Die Mischung wurde auf 80 °C erwärmt, mit Triethylamin und Pinacolboran versetzt und ca. 3 h gerührt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) zum Boronsäureester **81** wurde zur Zerstörung eines potenziellen Pinacolboran-Überschusses Methanol hinzugefügt. Der zweite Syntheseschritt, die Suzuki-Kupplung, wurde direkt anschließend im selben Ansatzgefäß durchgeführt. Dazu wurde das gewünschte Heteroaryl-Halogenid und Caesiumcarbonat zugegeben. Nach 15-20 h bei einer Temperatur von 100 °C lieferte die Aufreinigung das jeweilige Produkt (Abbildung 63). Caesiumcarbonat dient bei der durchgeführten Suzuki-Kupplung einerseits als Promoter. Durch dessen Zusatz wird die Aktivität des Palladium-Katalysators gesteigert, wobei der Promoter selbst katalytisch nicht aktiv ist. Andererseits wird durch die methanolische Carbonat-Lösung die Boc-Schutzgruppe während der Kreuzkupplung abgespalten. Somit ist eine nachträgliche Entschützung zum freien NH-Indol **82** nicht mehr erforderlich.

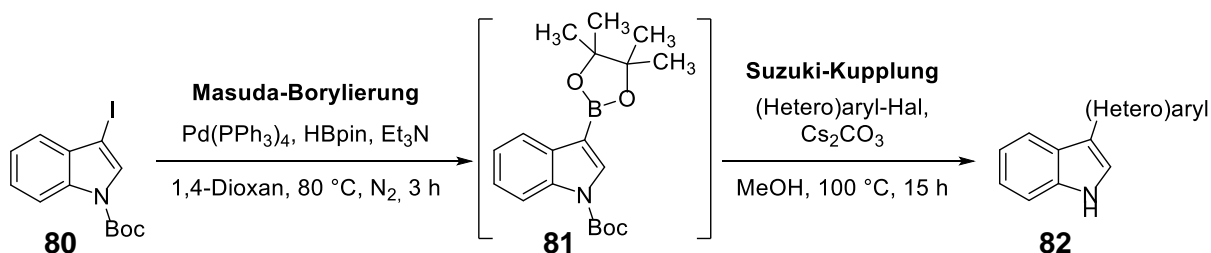


Abbildung 63: Allgemeine Synthesemethode zur Herstellung der Heteroarylindole **82** durch Masuda-Borylierung, gefolgt von Suzuki-Kupplung

Eine zusätzliche Zugabe von Palladium-Katalysator im zweiten Reaktionsschritt, der Suzuki-Kupplung, konnte laut Merkul keine Verbesserung der Ausbeute bewirken^[135]. Murata *et al.*^[129] postulierten, dass mit der Kombination aus $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ als Katalysator und Triethylamin als Base die besten Ausbeuten für eine Masuda-Borylierung erzielt wurden. Bei der Eintopfmethode von Merkul *et al.*^[135] konnte weder durch $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ noch durch $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ eine bessere Ausbeute als mit $\text{Pd(PPh}_3)_4$ erzielt werden. Anstelle von Caesiumcarbonat könnte mit leicht verringerter Effizienz Kaliumcarbonat eingesetzt werden.

Die soeben beschriebene Methode der Masuda-Borylierung, gefolgt von Suzuki-Kupplung sollte mit der oben dargelegten Synthese über die N-Tosyl-geschützte Boronsäure **74** (Abbildung 57) bezüglich Zeitaufwand und Ausbeute verglichen werden. Daher wurde zuerst erneut 5-(1*H*-Indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (**75**) hergestellt. Das N-Boc geschützte 3-Iodindol **80** wurde, wie in Abbildung 62 dargestellt, synthetisiert. Die Masuda-Borylierung der Zwischenstufe **80** wurde in 1,4-Dioxan mit Pinacolboran, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Triethylamin durchgeführt. Der entstandene Boronsäureester **81** wurde ohne Aufarbeitung nach Zugabe von 5-Brompyrimidin-2-amin, Caesiumcarbonat und Methanol 15 h bei 100 °C gerührt. Die Aufreinigung mittels Säulenchromatographie lieferte das gewünschte entschützte Kupplungsprodukt **75** in 75 % Ausbeute (Abbildung 64).

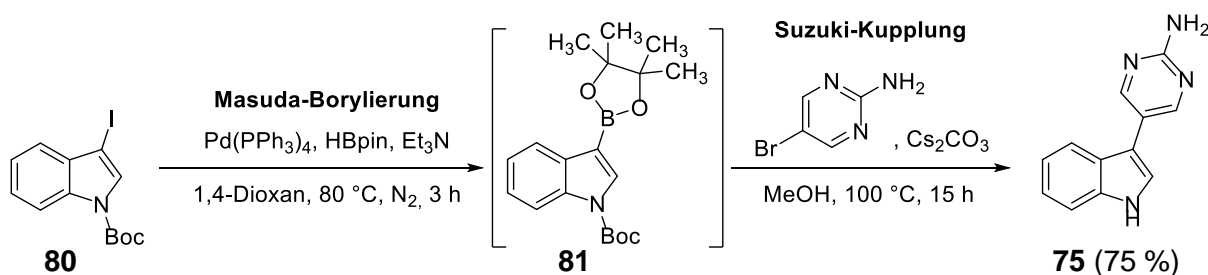


Abbildung 64: Synthese des 5-(1*H*-Indol-3-yl)pyrimidin-2-amins **75**

Die hohe Ausbeute und die simultane Entschützung machten die MBSC zu einer sehr effizienten Methode zur Darstellung meiner Zielverbindungen. Im Folgenden wurde deshalb versucht eine Vielzahl der gewünschten Indole mit Aminopyrimidyl- und anderen Aminoheteroaryl-Resten nach dieser Methode herzustellen.

Die Darstellung des am Indol-Stickstoff methylierten Aminopyrimidins **85** wurde anschließend in analoger Weise versucht. Durch eine N-Methylierung des Indol-Stickstoffs sollte sich die Acidität der NH-Gruppe ähnlich wie durch eine Boc-Schutzgruppe ausblenden lassen^[122]. Außerdem sollte durch eine N-Methylierung die Komplexbildung des Katalysator-Metalls verhindert werden. Im ersten Schritt^[65] wurde daher 1-Methyl-1*H*-indol mit *N*-Halogensuccinimid an C-3 halogeniert. Das entstandene 3-Iod-1-methyl-1*H*-indol (**83**) wurde anschließend in einer Masuda-Borylierung^[135] mit Pd(PPh₃)₄, Pinacolboran und Triethylamin in 1,4-Dioxan zu **84** umgesetzt. Die folgende Suzuki-Kupplung^[135] wurde durch Zugabe von Methanol, 5-Brompyrimidin-2-amin und Caesiumcarbonat durchgeführt (Abbildung 65). Der Methyl-Substituent am Indol-Stickstoff blieb unter den Reaktionsbedingungen erwartungsgemäß stabil. Die Aufreinigung lieferte das gewünschte N-methylierte Kupplungsprodukt **85** mit einer Ausbeute von 42 %.

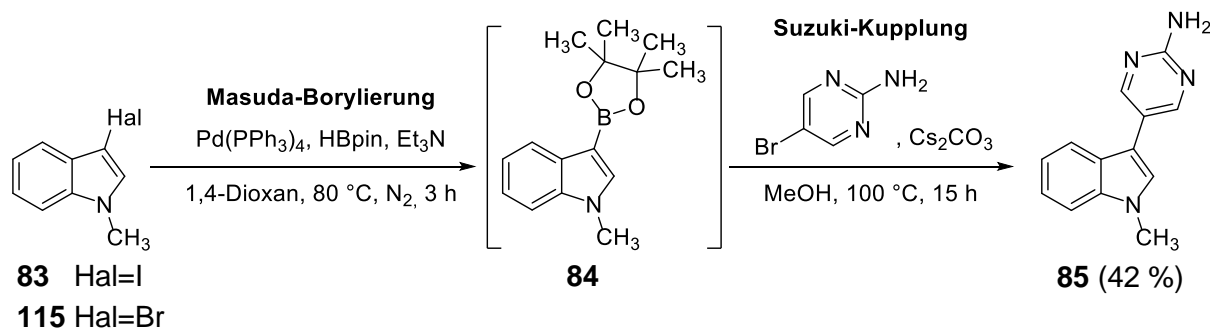


Abbildung 65: Synthese des 5-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amins **85**

Der Aufbau von analogen Biarylen mit 6,7-dichloriertem Indol sollte ebenfalls durch Masuda-Borylierung, gefolgt von Suzuki-Kupplung versucht werden. Das schon in Kapitel 3.1.1 beschriebene 6,7-Dichlorindol (**45**) wurde mit NIS^[65] zum iodierten Indol **86** umgesetzt. Der Indol-Stickstoff wurde daraufhin mit Di-*tert*-butyldicarbonat, DMAP und Triethylamin^[136] carbamoyliert zum geschützten Indol **87** (Abbildung 66).

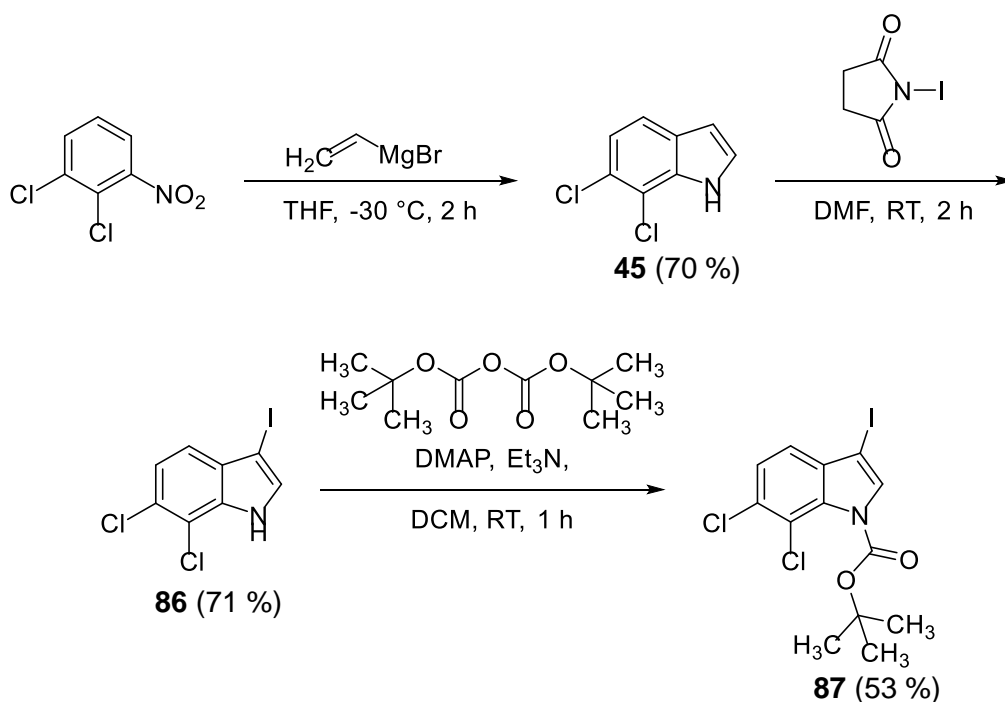


Abbildung 66: Synthese des N-Boc-geschützten 6,7-Dichlor-3-iodindols **87**

Die Borylierung^[135] des 6,7-dichlorierten Indols **87** zum Boronsäureester-Intermediat **88** wurde erneut mit Pd(PPh₃)₄, Pinacolboran und Triethylamin durchgeführt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle) wurde Methanol, 5-Brompyrimidin-2-amin und Caesiumcarbonat^[135] zugegeben und 15 h bei 100 °C gerührt. Das gewünschte dichlorierte Produkt **89** konnte mit 28 %-iger Ausbeute erhalten werden. Die Auswertung der NMR-Spektren ergab eindeutig, dass erwartungsgemäß das Iodid in einer Masuda-Borylierung und anschließender Suzuki-Kupplung reagiert hat. Der Arylsubstituent konnte nur an C-3 des dichlorierten Indols nachgewiesen werden, wobei die beiden Chloratome keine Reaktion eingingen.

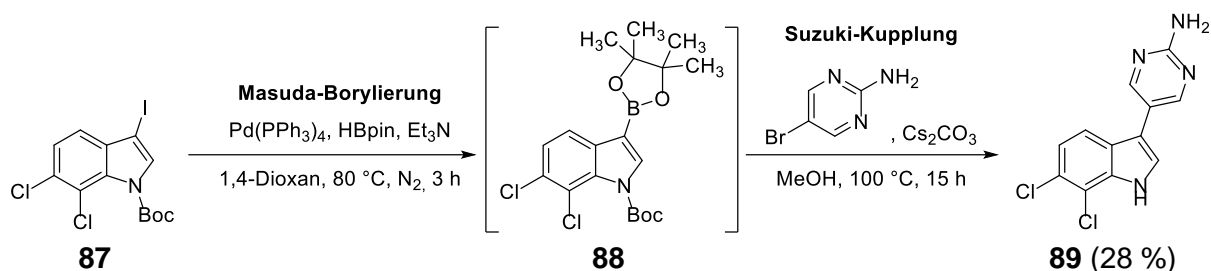


Abbildung 67: Synthese des 5-(6,7-Dichlor-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amins **89**

Das dichlorierte, N-methylierte Heteroarylindol **92** wurde ebenfalls ausgehend vom bekannten 6,7-Dichlorindol (**45**) dargestellt. Dieses wurde mit NaH deprotoniert und mit Iodmethan^[52] am Indol-Stickstoff alkyliert. Die Iodierung^[65] an C-3 erfolgte mit *N*-Iodsuccinimid in nahezu quantitativer Ausbeute (Abbildung 68). Bei der Synthese des Indols **90** konnten bessere Ausbeuten durch Alkylierung im ersten und Iodierung im zweiten Schritt erzielt werden. Die Masuda-Borylierung und Suzuki-Kupplung^[135] erfolgte analog der oben beschriebenen Methode. Das Indol **90** wurde dazu mit Pd(PPh₃)₄, Pinacolboran und Triethylamin versetzt und in den Boronsäureester **91** überführt. Dieser wurde mit Methanol, 5-Brompyrimidin-2-amin und Caesiumcarbonat zum gewünschten Biaryl **92** mit einer Ausbeute von 59 % umgesetzt.

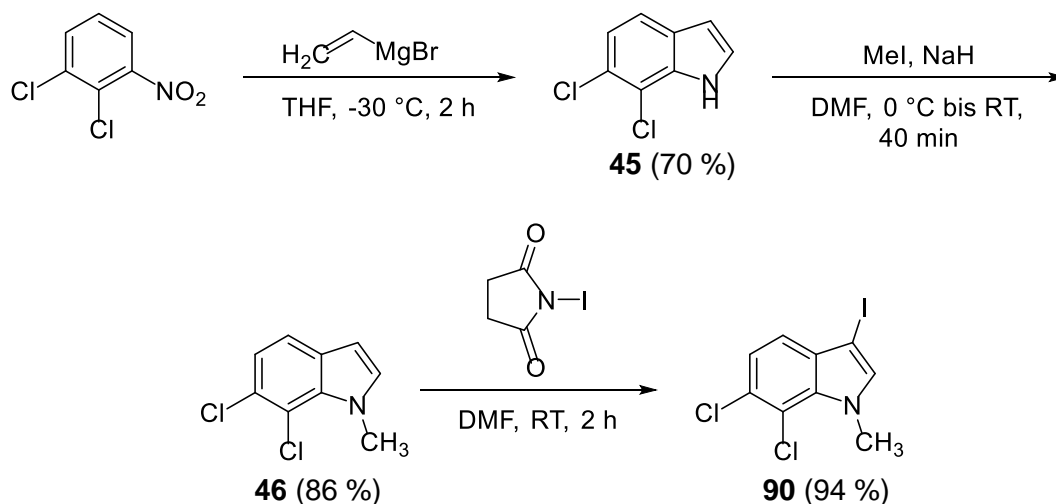


Abbildung 68: Iodierung und Alkylierung des 6,7-Dichlorindols zum 6,7-Dichlor-3-iod-1-methyl-1*H*-indol **90**

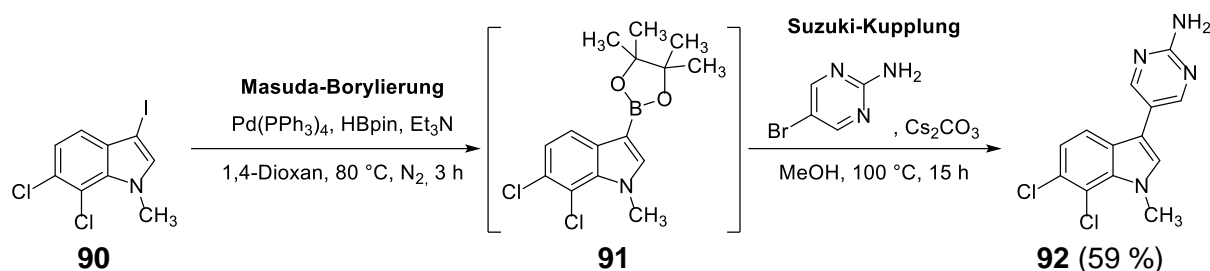


Abbildung 69: Synthese des 5-(6,7-Dichlor-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amins **92**

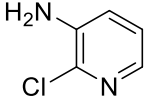
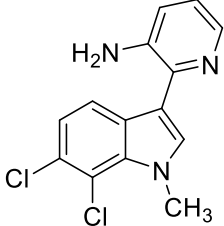
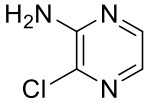
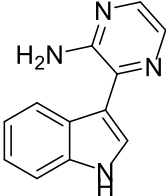
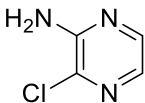
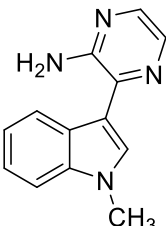
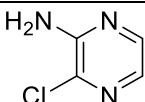
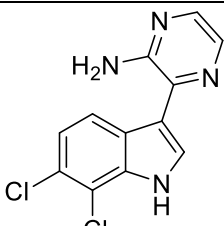
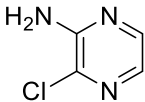
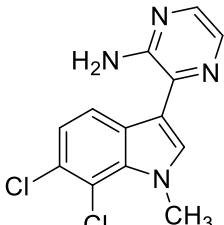
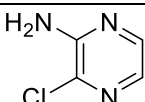
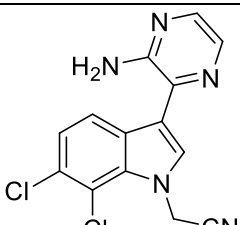
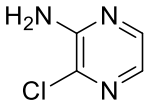
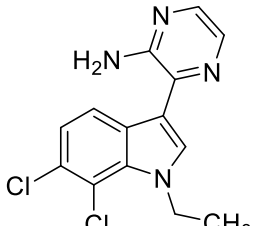
Durch die hier beschriebenen Beispiele konnte gezeigt werden, dass sich 3-Heteroarylindole mit verschiedenen Grundkörpern (unsubstituiertes Indol, 6,7-Dichlorindol sowie jeweils die N-methylierten Analoga, siehe Abbildung 11) nach der MBSC-Methode darstellen lassen. Zu den soeben beschriebenen vier Grundkörpern wurden weitere N-substituierte Indole verwendet, dessen Darstellung in Kapitel 3.2.5 näher erläutert wird.

In gleicher Weise ließen sich unter Verwendung entsprechender halogenierter Amino-Heteroaromaten zahlreiche weitere Zielverbindungen herstellen. Überwiegend wurden bromierte Heteroaromaten eingesetzt, aber auch direkt neben dem Ringstickstoff chlorierte Pyridine, Pyrimidine und Pyrazine ließen sich in ordentlichen Ausbeuten kuppeln. Tabelle 7 zeigt alle auf diese Weise synthetisierten Verbindungen.

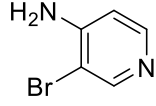
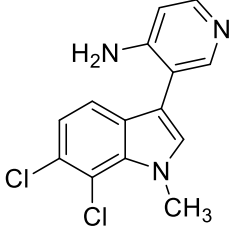
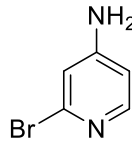
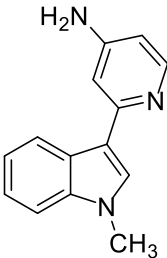
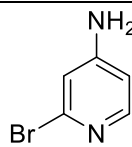
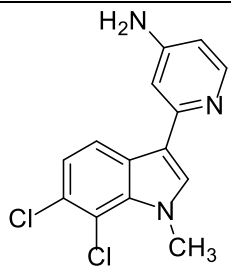
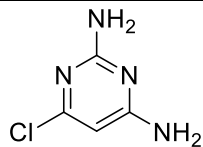
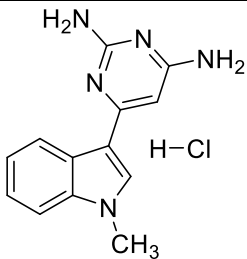
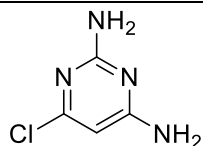
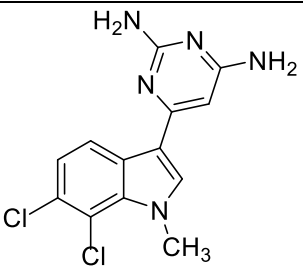
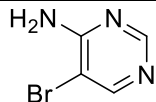
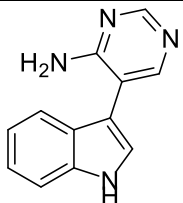
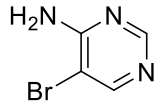
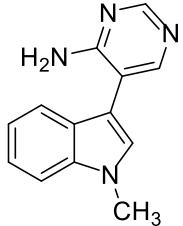
Tabelle 7: Auflistung der durchgeführten Variationen mittels MBSC

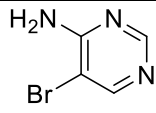
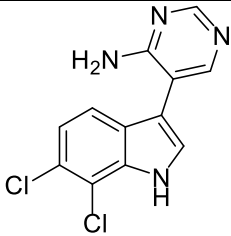
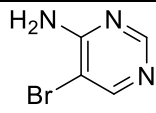
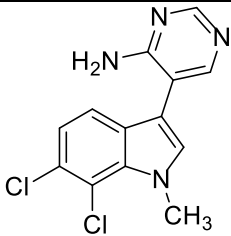
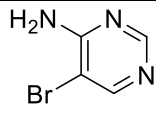
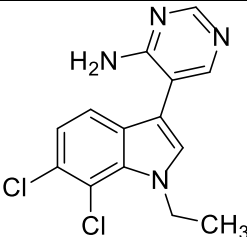
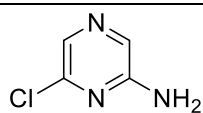
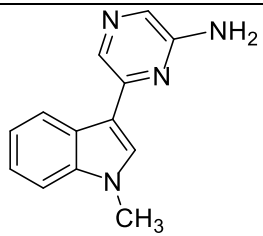
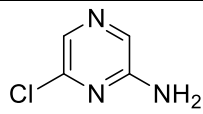
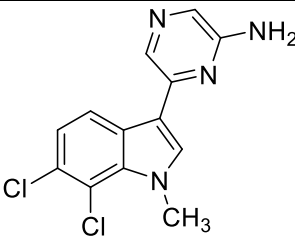
Edukt (Indol-Baustein)	Heteroaromat	Produkt	Ausbeute	Substanznummer
80			49 %	93
83			48 %	94

Synthesen

90			68 %	95
80			42 %	96
83			36 %	97
87			47 %	98
90			73 %	99
100			12 %	101
102			65 %	103

Synthesen

90			66 %	104
83			18 %	105
90			51 %	106
83			32 %	161
90			22 %	107
80			18 %	108
83			32 %	109

87			23 %	110
90			60 %	111
102			54 %	112
83			42 %	113
90			62 %	114

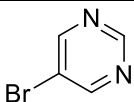
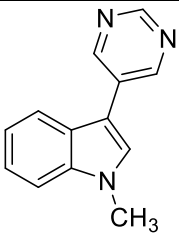
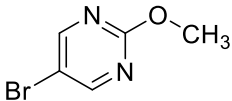
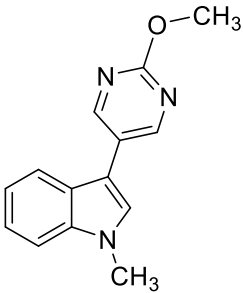
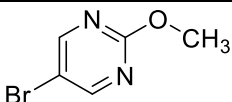
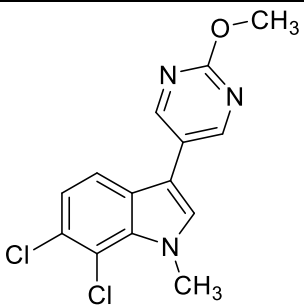
Die begleitend durchgeführten Testungen am Leibniz-Institut für molekulare Pharmakologie (FMP) und am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie (MPI) in Berlin stellten zwischenzeitlich das Aminopyrimidylindol **85** (Abbildung 65) als Verbindung mit der höchsten Aktivität in Bezug auf CLK1-Hemmung bzw. Aktivität gegen das Chikungunya-Virus heraus.

Durch weitere Derivatisierung und Erzeugung einiger Analoga der Verbindung **85** wurde versucht, für den Chemotyp der 5-(Indol-3-yl)pyrimidin-2-amine Struktur-Aktivitäts-Beziehungen abzuleiten. Tabelle 8 fasst die Molekülveränderungen an **85** zusammen. Auch die hier gezeigten Verbindungen konnten über die oben beschriebene Masuda-Borylierung und Suzuki-Kupplung (MBSC) aus geeignet substituierten Edukten hergestellt werden.

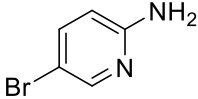
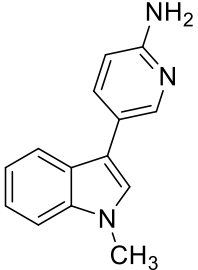
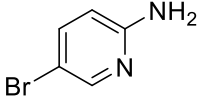
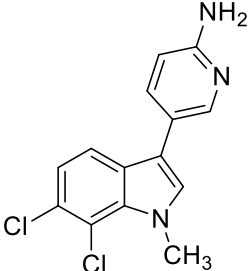
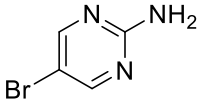
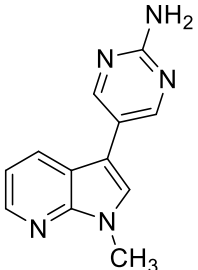
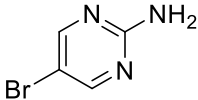
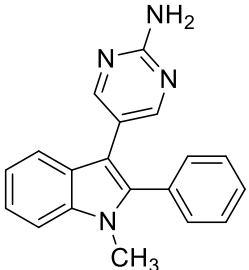
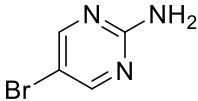
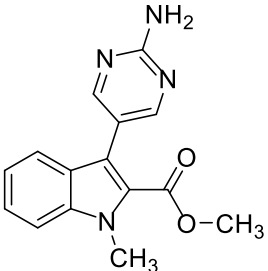
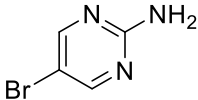
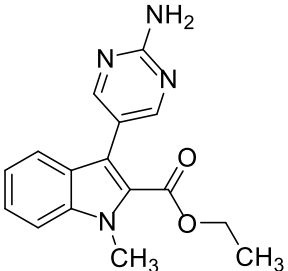
Diese Variationen umfassten:

- Variation der primären Aminogruppe am Pyrimidin: N-Monomethyl-Analogon (**140**), und N,N-Dimethyl-Analogon (**139**) bzw. Weglassen der Aminogruppe (**116**) des Aminopyrimidins **85** zur Abschätzung der Rolle der Donor-Eigenschaften der Aminogruppe.
- Ersetzen der primären Aminogruppe am Pyrimidin durch eine Methoxygruppe (**117** und **118**).
- Ersetzen des Methylrests am Indol-Stickstoff durch einen Ethylrest (**138**).
- Weglassen eines Ringstickstoffs im Aminopyrimidin bei sonst gleichem Substitutionsmuster führte zu Aminopyridyl-Resten (**119** und **120**). Dadurch sollte geklärt werden, ob bestimmte Ringstickstoffatome als H-Brückenakzeptoren fungieren.
- Ersetzen des 6,7-Dichlorindol-Partialmusters durch ein 7-Azaindol (**123**).
- Funktionalisierung des Indols an Position 2. In Analogie zu **KH-CB19** wurde ein Ethyl- bzw. Methylester eingeführt, in Analogie zu einem Derivat von **KH-CB19** aus der Dissertation von Hilz^[46] ein Phenylring (**126**, **135** und **130**).

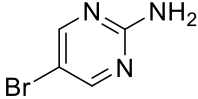
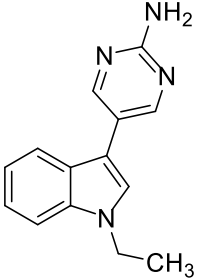
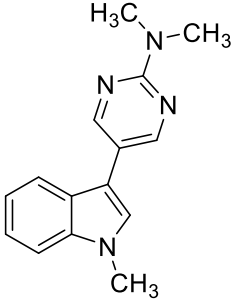
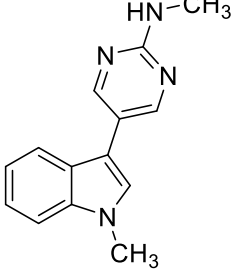
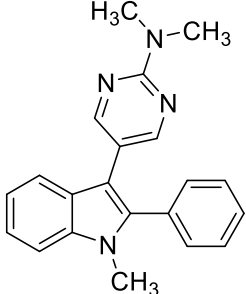
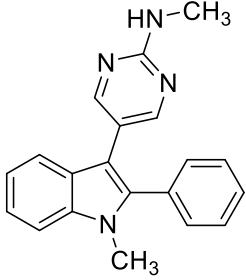
Tabelle 8: Derivate und Analoga des Aminopyrimidins **85**

Edukt (Indol-Baustein)	Heteroaromat	Produkt	Ausbeute	Substanznummer
115			15 %	116
115			5 %	117
90			30 %	118

Synthesen

83			33 %	119
90			42 %	120
122			32 %	123
124			20 %	126
129			14 %	130
134			16 %	135

Synthesen

137			48 %	138
85			28 %	139
85			34 %	140
126			29 %	141
126			29 %	142

In den folgenden Kapiteln werden die Synthesen einiger Verbindungen aus Tabelle 8 und die Einführung verschiedener Substituenten am Indol-Stickstoff ausführlicher dargestellt.

3.2.1 7-Azaindole

Die Darstellung des iodierten N-methylierten 7-Azaindols **122** wurde ausgehend von kommerziell erhältlichem 7-Azaindol durchgeführt. Dieses wurde nach Literatur mit Natriumhydrid bei 0 °C deprotoniert und anschließend mit Iodmethan am Indol-Stickstoff methyliert^[137]. Die gewünschte Verbindung **121** konnte mit 74 % Ausbeute erhalten werden (Abbildung 70).

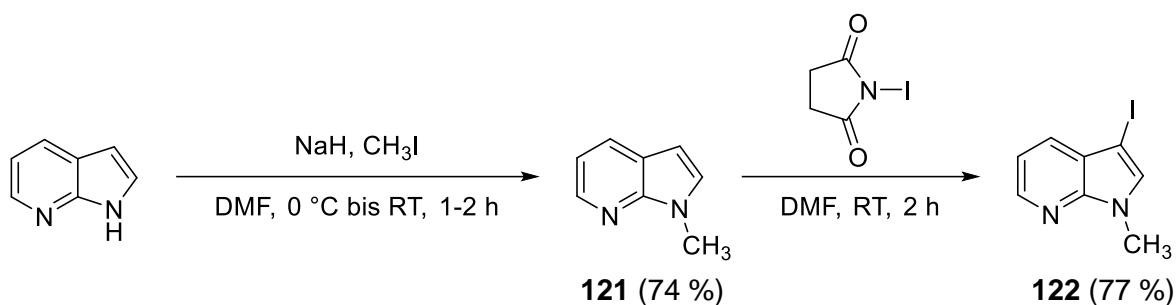


Abbildung 70: Darstellung des iodierten und N-methylierten 7-Azaindols **122**

Das N-methylierte 7-Azaindol **121** wurde daraufhin mit NIS^[65] versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Aufreinigung lieferte eine Ausbeute von 77 % des gewünschten 3-iodierten 7-Azaindols **122**. Im Anschluss daran wurde **122** mit der oben beschriebenen Methode aus Masuda-Borylierung und Suzuki-Kupplung^[135] in 32 %iger Ausbeute zum 7-Azaindol-Analogon **123** umgesetzt.

3.2.2 Indol-2-carbonsäuremethyl/-ethylester und 2-Phenylindol als Strukturmotiv

Die Zielverbindungen **135** und **130** mit Indol-2-carbonsäureester-Partialstruktur konnten ausgehend von kommerziell erhältlicher Indol-2-carbonsäure (**131**) synthetisiert werden. Diese wurde zunächst nach einer Methode von Kitano *et al.* mit Natriumhydrid und Iodmethan umgesetzt^[138]. Neben dem gewünschten N-methylierten Carbonsäuremethylester **127** entstand durch zusätzliche Methylierung an C-3 des Indols auch das trimethylierte Nebenprodukt **128**.

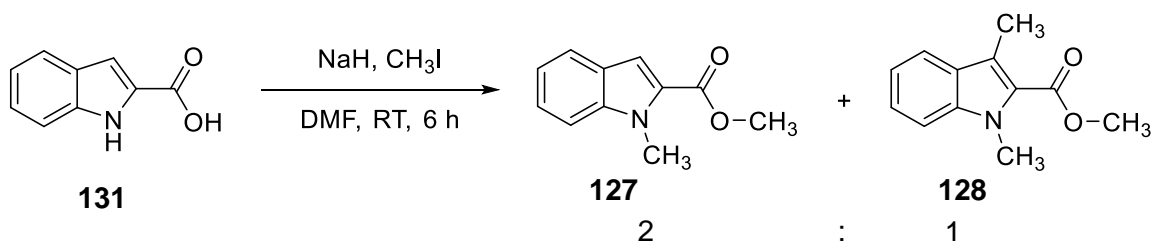


Abbildung 71: Versuch zur Methylierung der Indol-2-carbonsäure **131**

Trotz mehrfacher Aufreinigung mittels Säulenchromatographie konnte der gewünschte Methylester **127** nicht vom trimethylierten Nebenprodukt **128** abgetrennt werden. Die analytische Auswertung mittels GC-MS zeigte ein Verhältnis von 2:1 von gewünschtem Produkt zu unerwünschtem Nebenprodukt. Die anschließende Iodierung^[65] an Position 3 mit *N*-Iodsuccinimid lieferte **129** in 63 % Ausbeute (Abbildung 72). Die Gesamtausbeute vom gewünschten iodierten Carbonsäuremethylester **129** betrug nach Methylierung und Iodierung nur 40 %. Kitano beschrieb in seinem Bericht neben der direkten Umsetzung der Indol-2-carbonsäure (**131**) eine weitere Methode zur Darstellung des *N*-Methyl-indol-2-carbonsäuremethylesters (**127**). Dabei wurde zunächst Indol-2-carbonsäure in Methanol gelöst und mit Thionylchlorid versetzt. Die Aufreinigung lieferte den Methylester **128** in fast quantitativer Ausbeute. Die nachfolgende Methylierung des Indol-Stickstoffs mit Natriumhydrid und Iodmethan lieferte in quantitativer Ausbeute das gewünschte Produkt **127**^[138]. Dieses wurde mit NIS^[65] zum gewünschten iodierten Methylester **129** umgesetzt (Abbildung 72). Die Gesamtausbeute über drei Schritte ausgehend von Indol-2-carbonsäure betrug in diesem Fall 65 %.

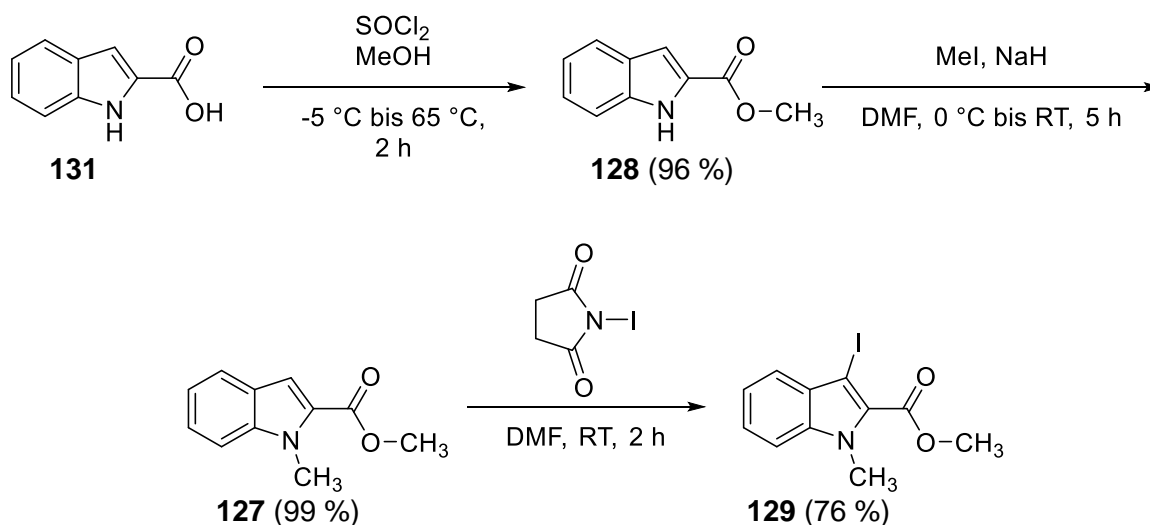


Abbildung 72: Synthese des iodierten Indol-2-carbonsäuremethylesters **129**

Die weitere Umsetzung zum an C-2 Ester-substituierten Indol mit Aminopyrimidyl-Rest **130** wurde mit der Eintopfmethode^[135] Masuda-Borylierung, gefolgt von Suzuki-Kupplung vollzogen (analog zu Abbildung 65). Die Aufreinigung lieferte das gewünschte Produkt in 14 % Ausbeute. Die geringe Ausbeute lässt sich vermutlich auf eine sterische Hinderung durch den Substituenten an C-2 des Indols erklären.

Der erste Schritt zur Darstellung des entsprechenden Ethylesters **135** war die literaturbekannte Veresterung von Indol-2-carbonsäure (**131**) mit Thionylchlorid in Ethanol zum Ethylester **132**^[139]. Die anschließende Iodierung^[65] mit NIS lieferte das iodierte Indol **133**. Abschließend wurde der Indol-Stickstoff mit NaH deprotoniert und mit Iodmethan^[140] methyliert (Abbildung 73). Die Aufreinigung lieferte den iodierten Indol-2-carbonsäureethylester **134** mit einer Ausbeute von 75 %.

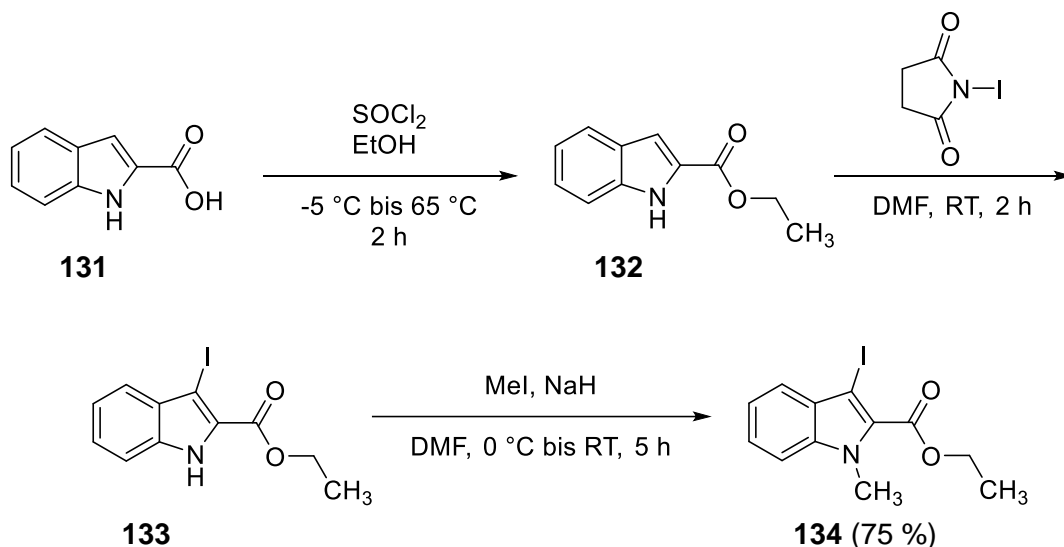


Abbildung 73: Synthese des iodierten Indol-2-carbonsäureethylesters **134**

Die so erhaltene Zwischenstufe **134** wurde mit der etablierten Methode MBSC^[135] umgesetzt. Die Masuda-Borylierung zeigte in gewohnter Weise einen neuen Spot auf der DC-Platte mit einem etwas niedrigeren R_f -Wert als das Edukt. Bei der Suzuki-Kupplung konnte laut DC-Kontrolle ebenfalls eine Umsetzung beobachtet werden. Die Auswertung der NMR- und MS-Spektren zeigte jedoch, dass unerwartet der entsprechende Methylester **130** entstanden ist. Es konnte somit eine Umesterung^[141] des Ethyl- in den Methylester beobachtet werden (Abbildung 74). Die basischen Bedingungen durch den Einsatz von Caesiumcarbonat und Methanol bei der Suzuki-Kupplung führten offenbar neben der gewünschten Kreuzkupplung dazu, dass der gewünschte Ethylester **135** nach 15 h Reaktionszeit größtenteils in den Methylester **130** überführt wurde. Die Ausbeute an unerwünschtem Methylester war mit gerade einmal 3 % jedoch sehr niedrig.

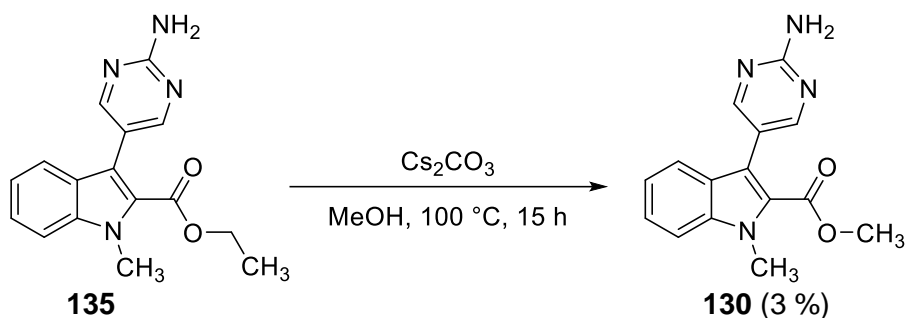


Abbildung 74: Umesterung des Ethyl- in den Methylester durch basische Bedingungen

Der zweite Versuch zur Darstellung des gewünschten Ethylesters **135** sollte einerseits die Umesterung verhindern und andererseits die Ausbeute steigern. Im ersten Schritt wurde hierzu der iodierte Indol-2-carbonsäureethylester (**134**) wie beim ersten Versuch durch Masuda-Borylierung in den entsprechenden Boronsäureester **143** überführt. Eine Steigerung der Ausbeute wurde durch Erhöhung der Pinacolboranmenge auf 3 Äquivalente und durch eine längere Reaktionszeit erreicht. Bei der abschließenden Suzuki-Kupplung wurde anstelle von Methanol nun Ethanol als Lösungsmittel eingesetzt. Dadurch war keine Umesterung zu befürchten. Der gewünschte Ethylester **135** konnte auf diese Weise mit sehr schlechter Ausbeute erhalten werden (Abbildung 75). Die Ausbeute von nur 16 % resultierte vermutlich auf einer sterischen Hinderung der Masuda-Borylierung durch den Ester an C-2 des Indols.

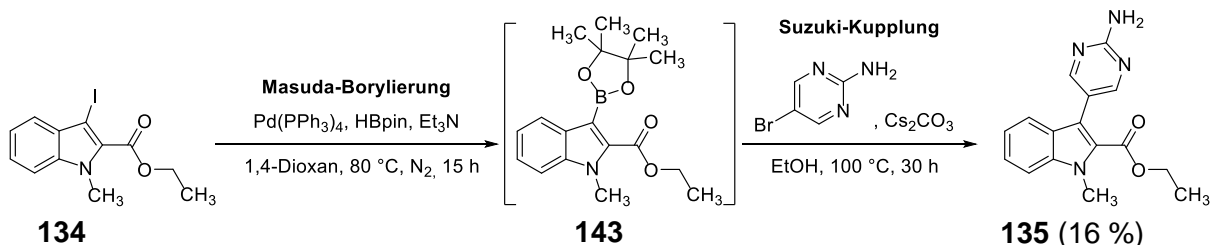


Abbildung 75: Synthese des gewünschten Ethylesters **135**

Als weiterer Substituent in Position 2 des Indols wurde ein Phenylring eingesetzt. Dazu wurde kommerziell erhältliches 1-Methyl-2-phenyl-1*H*-indol (**144**) nach Literatur mit *N*-Bromsuccinimid an C-3 bromiert^[142]. Das erhaltene bromierte Indol **124** wurde durch Masuda-Borylierung und Suzuki-Kupplung in das gewünschte C-2 substituierte Indol mit Aminopyrimidyl-Rest **126** überführt (Abbildung 76). Dieses konnte mit einer Ausbeute von 20 % erhalten werden.

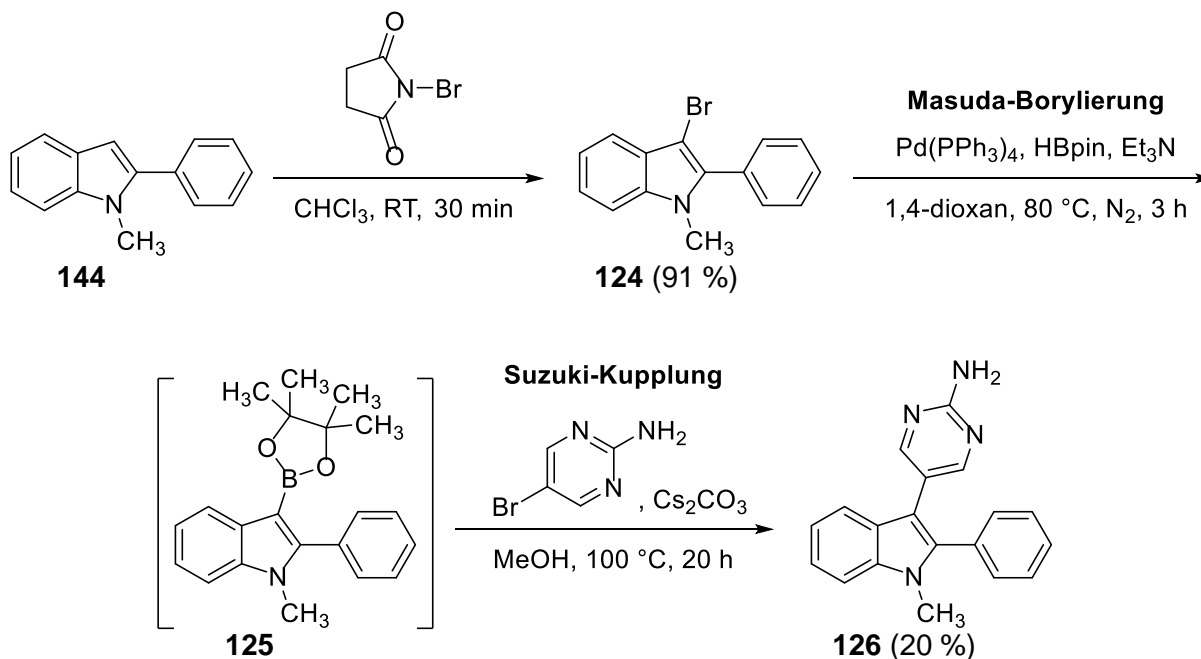


Abbildung 76: Synthese des 2-Phenylindol-Analogons **126**

Die Synthese der entsprechenden 6,7-Dichlorindol-Analoga von **135** und **130** wird im nächsten Abschnitt geschildert. Im ersten Schritt musste der an C-2 substituierte Indol-Grundkörper aufgebaut werden. Eine in unserem Arbeitskreis etablierte Methode zur Herstellung von Indol-2-carbonsäureestern wurde von Huber^[40] beschrieben. Das dazu benötigte chlorierte Phenylhydrazin **146** ließ sich nach Frank *et al.* in quantitativer Ausbeute herstellen^[143]. Dazu wurde 2,3-Dichloranilin (**145**) mit Natriumnitrit und konzentrierter Salzsäure zum Diazonium-Salz umgesetzt. Nach der Diazotierung folgte eine Reduktion mit Zinn(II)-chlorid in HCl. Die erhaltene Zwischenstufe (2,3-Dichlorphenyl)hydrazin (**146**) wurde anschließend nach einem Patent von Barker *et al.* mit Brenztraubensäureethylester unter Säurekatalyse zum Phenylhydrazon umgesetzt^[144]. Dabei zeigte sich, dass das Phenylhydrazon in einem Isomerenverhältnis *Z/E* von 6:1 entstanden ist. Barker berichtete außerdem, dass Indol-2-carbonsäureester aus Phenylhydrazonen unter *Fischer*-Bedingungen mit organischen Säuren erzeugt werden können (Abbildung 77)^[144].

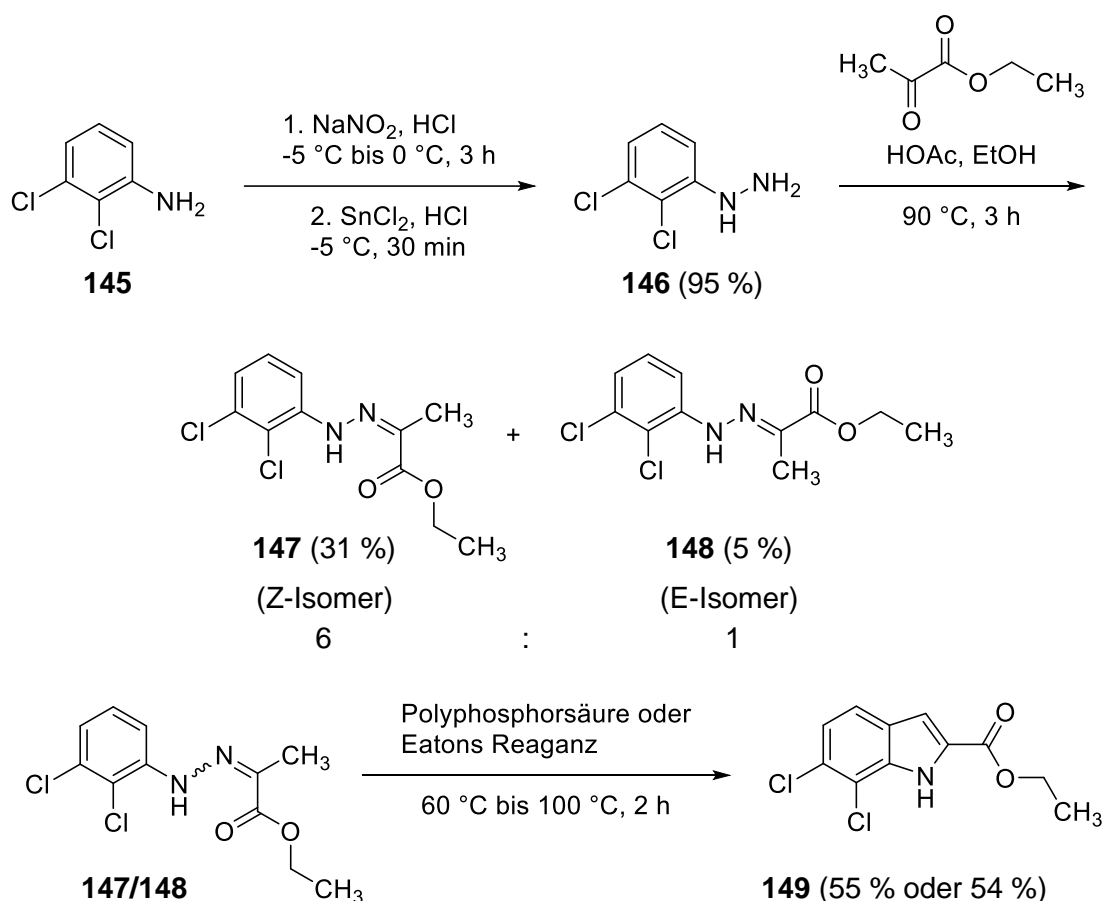


Abbildung 77: Synthese des Indol-2-carbonsäureethylesters **149** über die Zwischenstufen Phenylhydrazin **146** und Phenylhydrazone **147/148**

Huber^[40] nutzte in seiner Arbeit zur Cyclisierung der Phenylhydrazone einen Überschuss Polyphosphorsäure. Aufgrund der hochviskosen Konsistenz und der damit schwierigen Handhabbarkeit wurde in dieser Arbeit Eatons Reagenz (Phosphorpentoxid in Methansulfonsäure)^[145] als Alternative zu Polyphosphorsäure mit vergleichbarer Ausbeute, bei besserer Handhabbarkeit, eingesetzt. Aus der Literatur ist bekannt, dass *Fischer-Indol* Synthesen, die durch Eatons Reagenz Säure katalysiert wurden, regioselektiv 3-unsubstituierte Indole mit 40 bis 80 % Ausbeute liefern^[145]. Ebenso wie bei Huber^[40] konnten mehrere Fraktionen mit unterschiedlichen Chlor-Substitutionsmustern isoliert werden (nicht dargestellt). Das gewünschte Produkt **149** stellte die Hauptfraktion mit einer Ausbeute von 54 % dar. Die N-Methylierung des Ethylesters **149** wurde nach Huber in mäßiger Ausbeute durchgeführt^[40]. Die anschließende Iodierung^[65] mit NIS führte jedoch erwartungsgemäß zu keiner Umsetzung, es konnte nur Edukt zurückgewonnen werden. Auch ein alternativer Versuch zur Iodierung^[146] des Ethylesters **149** mit Iod und KOH führte nicht zum gewünschten Iodindol **151**.

Bei der Synthese des Indol-2-carbonsäuremethylesters **129** (Abbildung 72) war es bereits gelungen erst mit NaH und Iodmethan zu methylieren und anschließend mit NIS zu iodieren. Eine Literaturrecherche ergab aber, dass alle beschriebenen Methoden für die Synthese von Indol-2-carbonsäureestern erst iodieren und dann methylieren. Daher wurde die Herstellung des Iodindols **151** auf diese Weise versucht. Die Iodierung^[65] des Ethylester **149** gelang in ausgezeichneter Ausbeute. Die darauffolgende Methylierung gelang analog zu Suresh *et al.*^[147] mit Tetrabutylammoniumbromid, Kaliumcarbonat und Iodmethan mit einer Ausbeute von 80 % (Abbildung 78).

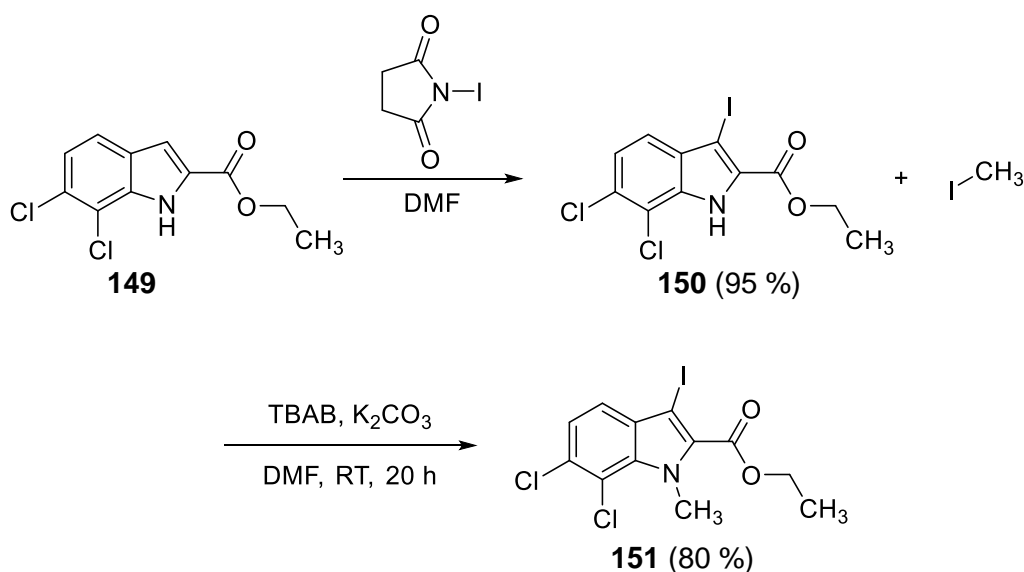


Abbildung 78: Synthese des iodierten Indol-2-carbonsäureethylesters **151**

Der dichlorierte Indol-2-carbonsäuremethylester **154** wurde analog zum Ethylester **149** hergestellt. Dazu wurde (2,3-Dichlorphenyl)hydrazin (**146**) mit Brenztraubensäuremethylester in einer Mischung aus konzentrierter Essigsäure und Methanol erhitzt^[144]. Die Aufreinigung lieferte zwei Fraktionen mit einer identischen Masse von $m/z = 260$. Die Aufklärung mithilfe von NMR-Spektren ergab zwei Isomere analog zum beschriebenen Hydrazon aus dem Ethylester. Das *Z*-Isomer **152** konnte mit 37 % Ausbeute und das *E*-Isomer **153** mit 5 % Ausbeute isoliert werden. Die Unterscheidung der beiden Isomere gelang mittels 1D-NOESY-Spektren. Beim *Z*-Isomer **152** lieferte die Inversion der Resonanz des NH Protons bei $\delta = 12.41$ ppm nur einen sehr schwachen NOE des 6'-H Protons bei $\delta = 7.55$ ppm (Abbildung 79). Ein NOE zur Methylgruppe konnte im Vergleich zum *E*-Isomer **153** nicht detektiert werden. Hier ergab eine Störung der Resonanz bei $\delta = 8.16$ ppm ein NOE zur Methylgruppe bei $\delta = 2.18$ ppm (Abbildung 80).

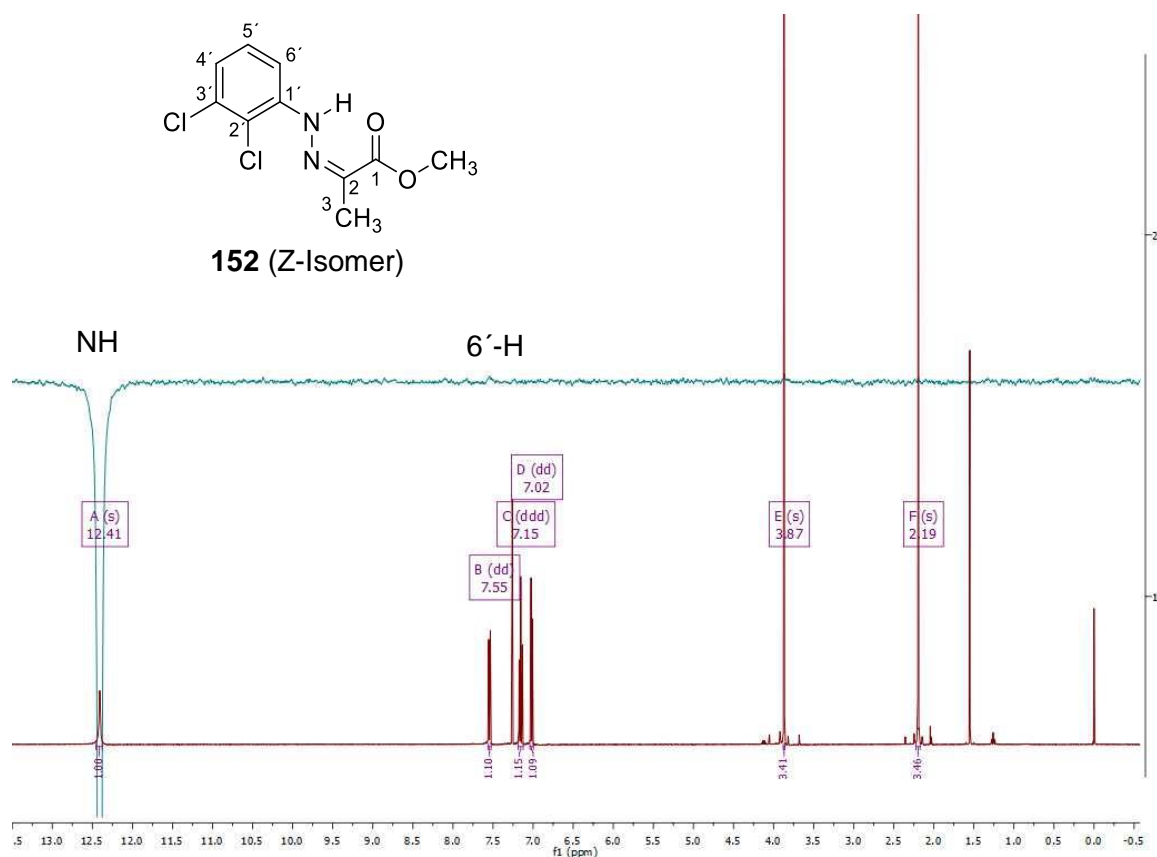


Abbildung 79: 1D-NOESY-Spektrum des Hydrazons **152**; invertierte Resonanz bei $\delta = 12.41$ ppm

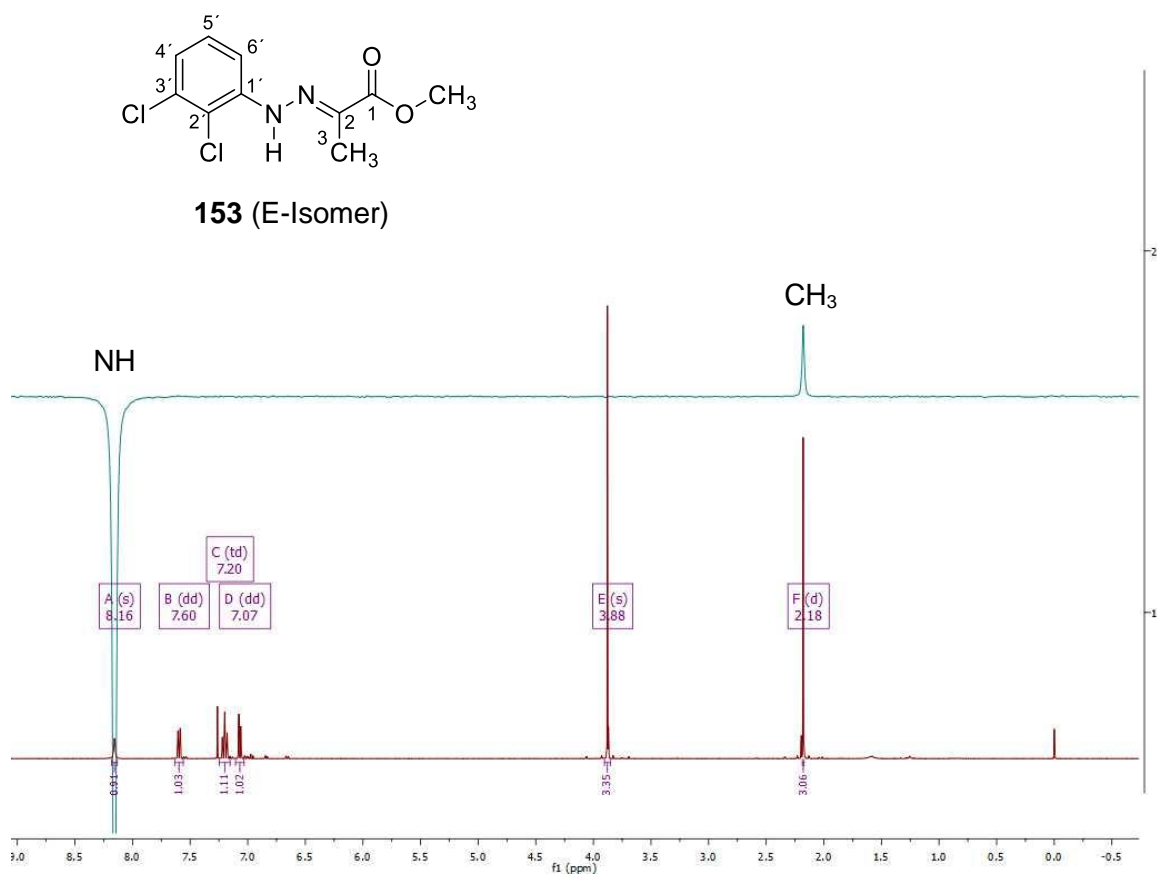


Abbildung 80: 1D-NOESY-Spektrum des Hydrazons **153**; invertierte Resonanz bei $\delta = 8.16$ ppm

Die anschließende Cyclisierung mit Polyphosphorsäure oder Eatons Reagenz wurde mit dem Isomerengemisch aus **152/153** durchgeführt und ergab bei Polyphosphorsäure eine 51 %-ige Ausbeute des 6,7-Dichlorindol-Analogons **154** und eine 19 %-ige Ausbeute des 3,4-Dichlorindol-Analogons **155**.

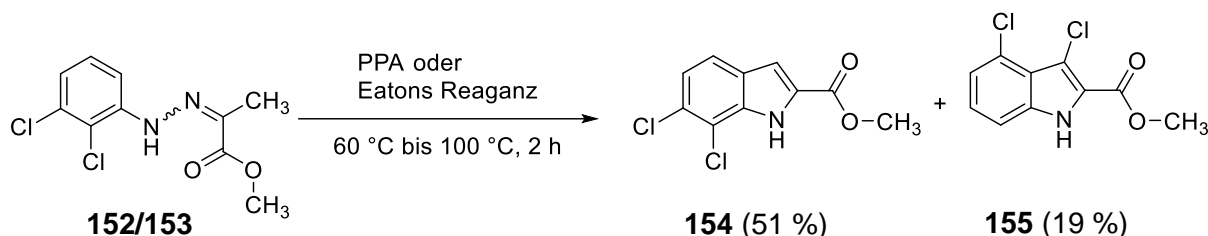


Abbildung 81: Cyclisierung zum 6,7-Dichlorindol-2-carbonsäureester **154** und zum 3,4-Dichlorindol-Analogon **155**

Ähnliche Halogenwanderungen bei *Fischer*-Indolsynthesen von *ortho*-halogenierten Phenylhydrazonen sind literaturbekannt. Carlin *et al.*^[148] berichteten erstmals 1948 von einer auftretenden Halogenwanderung bei der Umsetzung von 1-Acetophenon-2,6-dichlorphenylhydrazon mit Zinkchlorid. Weitere Berichte von Carlin *et al.*^[149], Ishii *et. al.*^[150–154] und Murakami *et. al.*^[155,156] zeigten ebenfalls das Auftreten „abnormaler“ Produkte bei *Fischer*-Indolsynthesen. Sie konnten nachweisen, dass die eingesetzten Reagenzien und Lösungsmittel sowie die Position der Substituenten am Phenylhydrazon Einfluss auf das entstehende Substitutionsmuster des Indols haben.

Die weitere Umsetzung wurde nur mit dem 6,7-Dichlorindol-Analogon **154** durchgeführt. Es wurde aufgrund der Erfahrungen beim Ethylester beschlossen erst zu iodieren und anschließend zu methylieren. Die Iodierung^[65] von **154** mit NIS gelang in sehr guter Ausbeute. Die Methylierung des Iodindols **156** wurde mit Natriumhydrid und Iodmethan vollzogen (Abbildung 82).

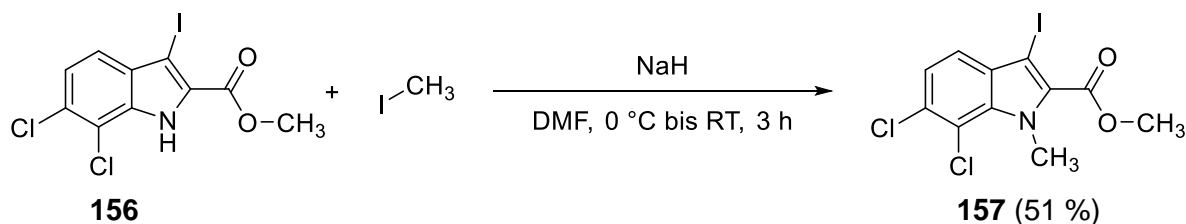


Abbildung 82: Synthese des 6,7-Dichlor-3-iod-1-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäuremethylesters (**157**)

Bei der Methylierung des Ethylesters **150** (Abbildung 78) war nach der Methode von Suresh *et al.*^[147] eine sehr gute Ausbeute erzielt worden. Es wurde daher versucht analog dieser Synthese die Ausbeute der N-Methylierung des Methylesters **156** zu steigern. Dieser wurde mit Tetrabutylammoniumbromid, Kaliumcarbonat und Iodmethan versetzt. Die Aufreinigung lieferte neben dem gewünschten Produkt **157** ein unerwartetes Nebenprodukt **158** (Abbildung 83). Die Ausbeute konnte allerdings durch diese Methode nicht gesteigert werden. Das gewünschte Produkt wurde lediglich zu 27 % erhalten, das unerwartete Nebenprodukt konnte mit 41 % gewonnen werden.

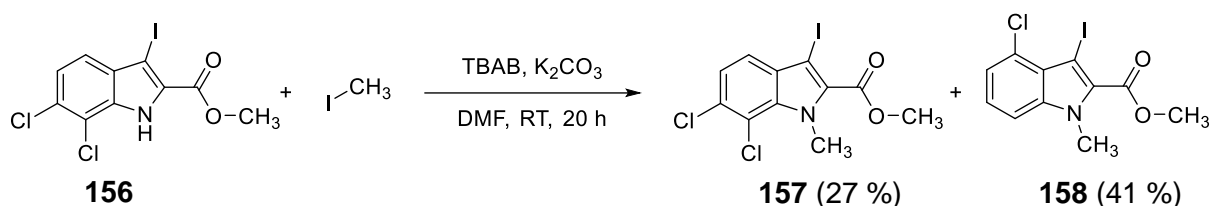


Abbildung 83: Darstellung des gewünschten **157** und des unerwarteten Nebenprodukts **158**

Die Auswertung der NMR Spektren des Nebenprodukts ergab eindeutig, dass ein 3,4-disubstituiertes *N*-Methylindol vorliegt. Beim Vergleich des ¹³C-NMR-Spektrums mit dem des 3,4-Dichlorindol-Analogons **155** konnte im NMR von **158** eine starke Hochfeldverschiebung des C-3' Signals identifiziert werden (Abbildung 84). Das Signal bei $\delta = 112.4$ ppm konnte beim 3,4-dichlorierten Indol dem C-3' zugeordnet werden (Abbildung 84; Spektrum oben). Im ¹³C-Spektrum der unerwarteten Verbindung **158** wurde das C-3' mit einer Verschiebung bei $\delta = 59.4$ ppm detektiert (Abbildung 84; Spektrum unten). Die Auswertung des ¹³C-NMR-Spektrums der gewünschten Verbindung **157** zeigte das C-3' bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 66.7$ ppm. Die geschilderten Vergleiche, die Erkenntnisse der bisher synthetisierten Verbindungen und eine Literaturrecherche ergaben, dass ein Iod- im Vergleich zu einem Chlor-Substituenten eine starke Hochfeldverschiebung und somit eine Shift-Differenz $\Delta\delta$ von ca. 40 bis 50 ppm im ¹³C-NMR-Spektrum bewirkt^[157]. Dadurch konnte bewiesen werden, dass es sich bei der unerwarteten Verbindung um 4-Chlor-3-iod-1-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäuremethylester (**158**) handelt.

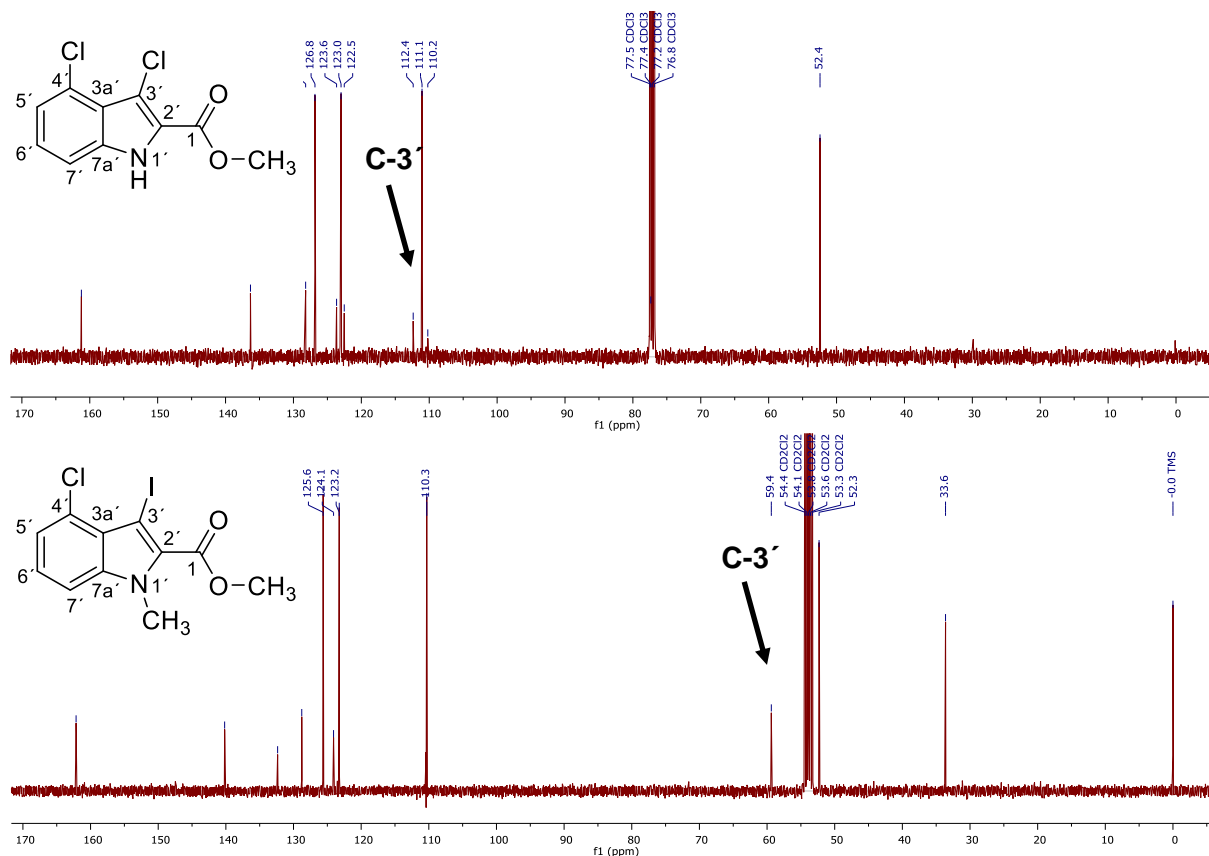


Abbildung 84: Vergleich der ¹³C-Spektren von **155** (oben) und **158** (unten)

Die Bestätigung der Struktur des Nebenprodukts gelang durch das MS-Spektrum. Dieses zeigte eine exakte Masse von $m/z = 348.9370$. Die analytischen Daten sprechen eindeutig dafür, dass das unerwünschte Produkt **158** aufgrund einer Halogenwanderung entstanden ist. In der Literatur^[158,159,160] finden sich unter dem Begriff „Halogen Dance Reaction“ mehrere Beispiele dafür. Dabei entstehen basenkatalysiert aus Halogenaromaten Produkte, in denen die Halogenatome an anderen Positionen wie im Edukt gebunden sind.

Die Masuda-Borylierung und Suzuki-Kupplung des iodierten Methylesters **157** analog der Methode von Merkul^[135] zeigte leider keine Umsetzung. Es konnten lediglich Zersetzungsprodukte, der Reaktionspartner 5-Brompyrimidin-4-amin und nicht genauer analytisch definierbares Material isoliert werden.

Anschließend sollten die NH-Analoga der gewünschten Biaryle synthetisiert werden. Dazu wurden die entsprechenden N-Boc geschützten Indol-2-carbonsäureester **159** bzw. **160** hergestellt. Die Boc-Schutzgruppe war einerseits zur Senkung der NH-Acidität und andererseits zur Verhinderung der Komplexbildung des Katalysator-Metalls nötig (siehe Kapitel 3.2). Die Boc-Schutzgruppe wurde durch Umsetzung^[161] des Ethylesters **150** bzw. des Methylesters **156** mit Di-*tert*-butyldicarbonat, DMAP und Triethylamin mit einer Ausbeute von 64 % bzw. 46 % eingeführt (Abbildung 85).

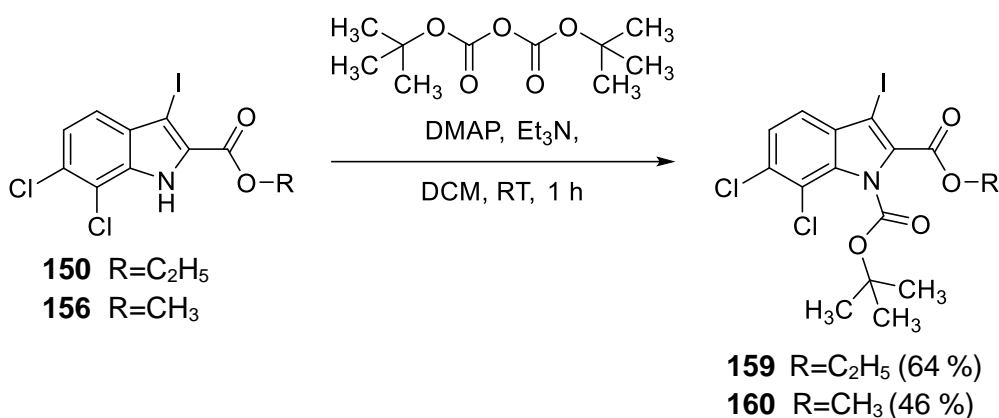


Abbildung 85: Einführung der Boc-Schutzgruppe beim Ethylester **159** und beim Methylester **160**

Die geplante Umsetzung des Boc-geschützten Ethylesters **159** bzw. des Methylesters **160** durch die Eintopfmethode MBSC ergab leider ebenfalls nicht die gewünschten Produkte. Die Masuda-Borylierung fand laut DC-Kontrolle statt, jedoch brachte die Suzuki-Kupplung mit 5-Brompyrimidin-4-amin keinen Erfolg. Beim Ethylester-Ansatz konnte lediglich die Grundstufe, der 6,7-Dichlor-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester **149**, der eingesetzte Amino-Heteroaromat und nicht identifizierbares Material isoliert werden. Die Aufreinigung des Methylesters lieferte ebenso neben der Grundstufe **154** und dem Amino-Heteroaromaten ein nicht genauer analytisch definierbares Material.

Die Umsetzung der nicht chlorierten Indol-2-carbonsäureester **135** und **130** konnte, wie oben beschrieben, aufgrund sterischer Hinderung durch den Substituenten an C-2 nur mit sehr schlechter Ausbeute realisiert werden. Bei den hier vorliegenden dichlorierten Analoga versagt die Umsetzung vermutlich zusätzlich zur sterischen Hinderung durch elektronische Effekte der Chlor-Substituenten.

3.2.3 Darstellung von 2,4-Diaminopyrimidinen vom Typ B mittels MBSC

In Kapitel 3.1.3 wurde bereits über erfolglose Versuche berichtet 2,4-Diaminopyrimidylindole vom Typ **B** über eine *de-novo*-Synthese ausgehend von 3-Methoxyacrylnitril aufzubauen. Tabelle 4 fasst diese Fehlversuche bei der Umsetzung von (*E*)-3-Methoxy-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)acrylnitril (**31**) mit Guanidin zusammen. Daher wurde hier erneut versucht, die bislang nicht zugängliche Zielverbindung 6-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin (**33**) mittels Masuda-Borylierung und Suzuki-Kupplung herzustellen. Hierbei wurde das in Kapitel 3.2 beschriebene N-methylierte Indol **83** mit Palladium(0)-Katalysator, Pinacolboran und Triethylamin zum Boronsäurepinacolester **84** umgesetzt. Dieser wurde ohne Aufarbeitung mit Caesiumcarbonat und 6-Chlorpyrimidin-2,4-diamin in das gewünschte 2,4-Diaminopyrimidylindol **33** überführt (Abbildung 86). Trotz mehrfacher Aufreinigung mittels Säulenchromatographie konnten immer noch Spuren von Verunreinigung im NMR-Spektrum erkannt werden. Die Ausbeute an leicht verunreinigtem Produkt lag bei 32 %. Die Aufreinigung gelang schließlich, indem **33** als Hydrochlorid ausgefällt wurde. Dabei sank die Gesamtausbeute auf gerade einmal 8 % an gewünschtem Produkt **161** ab.

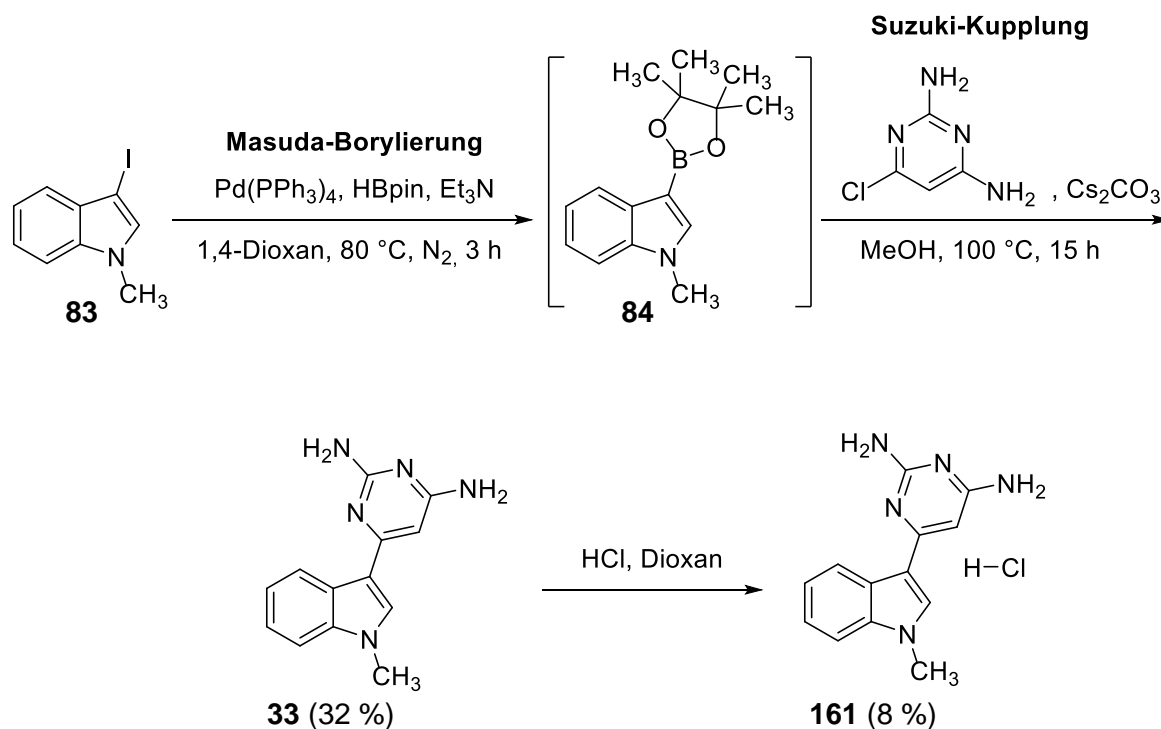


Abbildung 86: Synthese des 2,4-Diaminopyrimidylindol-Hydrochlorids **161**

Nach erfolgreicher Synthese des 2,4-Diaminopyrimidylindol-Hydrochlorids **161** wurde ebenso das 6,7-Dichlorindol-Analogon hergestellt. Die Masuda-Borylierung^[135] wurde mit dem in Kapitel 3.2 (Abbildung 68) beschriebenen 6,7-Dichlor-3-iod-1-methyl-1*H*-indol (**90**) durchgeführt. Die anschließende Suzuki-Kupplung^[135] des Boronsäurepinacolesters mit 6-Chlorpyrimidin-2,4-diamin lieferte das gewünschte dichlorierte 2,4-Diaminopyrimidylindol **107** (analog zu Abbildung 86) mit nur 22 %-iger Ausbeute.

3.2.4 Methylierung des Aminopyrimidin-Stickstoffs

Im folgenden Abschnitt werden weitere Modifikationen des 2-Aminopyrimidyl-5-yl-indols **85** beschrieben. Durch eine nachträgliche Methylierung der Aminogruppe wurden die Verbindungen **139** und **140** dargestellt. Dazu wurde **85** mit Natriumhydrid und Iodmethan versetzt. Das *N,N*-dimethylierte Aminopyrimidin **139** konnte mit 28 % Ausbeute, das monomethylierte **140** mit 34 % Ausbeute im selben Ansatz isoliert werden (Abbildung 87). Das Edukt wurde zu 23 % zurückgewonnen.

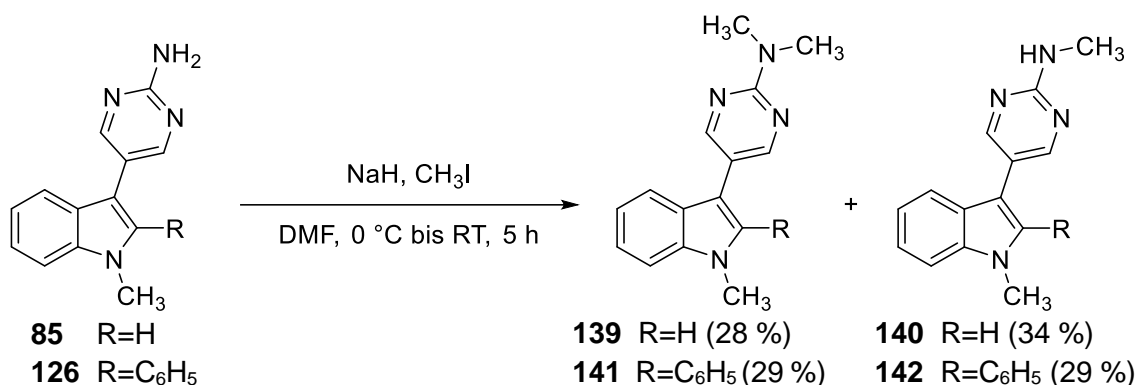


Abbildung 87: Methylierung des 2-Aminopyrimidyl-5-yl-indols **85** und **126**

Ebenso wurde^[162] das 2-Phenyl substituierte Indol **126** durch Natriumhydrid und Iodmethan am Aminopyrimidin-Stickstoff alkyliert (Abbildung 87). Hierbei konnte das dimethylierte Derivat **141** mit 29 % und das monomethylierte Derivat **142** ebenfalls mit 29 % Ausbeute isoliert werden. Das Edukt wurde zu 21 % zurückgewonnen.

3.2.5 Einführung verschiedener Substituenten am Indol-Stickstoff

Die einfachste Veränderung stellte eine Homologisierung der N-Methylindol-Verbindungen dar. Hierzu wurde Indol mit Natriumhydrid und Iodethan laut Literatur mit 89 % Ausbeute zum entsprechenden N-ethylierten Indol **136** umgesetzt^[50]. Die Darstellung des entsprechenden 6,7-Dichlorindol-Analogons **162** konnte in gleicher Weise mit 79 % Ausbeute vollzogen werden.

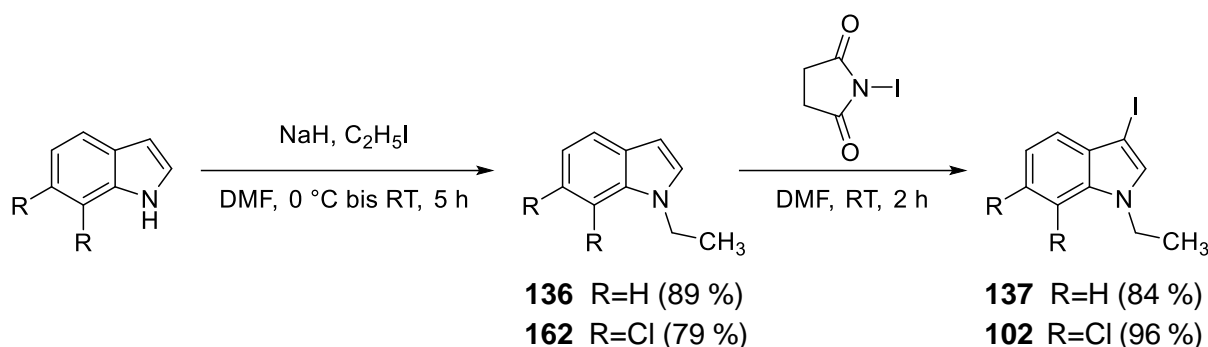


Abbildung 88: Synthese des N-Ethyl-indols **137** und **102**

Die anschließende Iodierung^[65] erfolgte erneut analog der Methode von Barraja *et al.* (Abbildung 88). Eine Lösung aus **136** bzw. **162** in DMF wurde mit NIS versetzt. Die Aufreinigung mittels Säulenchromatographie lieferte das sehr instabile orangefarbene **137** bzw. gelbe Öl **102**, das sich bereits nach wenigen Stunden zersetzte. Die weitere Umsetzung^[135] von **137** mit Pinacolboran unter Pd-Katalyse zum Boronsäureester **163** und die anschließende Suzuki-Kupplung mit 5-Brompyrimidin-2-amin und Caesiumcarbonat zum gewünschten Produkt **138** gelang mit einer Ausbeute von 43 % (Abbildung 89).

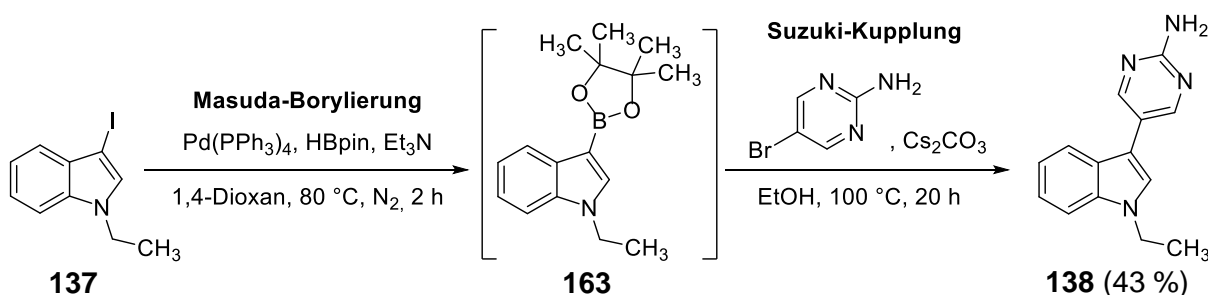


Abbildung 89: Synthese des N-Ethyl-Analogons **138**

Die Umsetzung des dichlorierten Indols **102** zu den gewünschten unsymmetrischen Biarylen **103** und **112** gelang in analoger Weise mit einer Ausbeute von 65 % bzw. 54 % (Tabelle 7).

In unserem Arbeitskreis wurde bereits durch Einführen eines Acetonitril-Rests am N-9 von β -Carbolinen eine Verbesserung der Aktivität an DYRK-Kinasen beobachtet^[163]. Diese sind eng verwandt mit CLK-Kinasen, weshalb häufig CLK-Inhibitoren ebenfalls eine Aktivität an DYRK-Kinasen aufweisen^[16]. Im Folgenden sollte deshalb ein Analogon mit Acetonitril-Rest am Indol-Stickstoff hergestellt werden, um den Einfluss auf CLK1 bzw. CHIKV zu testen

Die N-Alkylierung von Indol mit Bromacetonitril und Natriumhydrid konnte mit guter Ausbeute realisiert werden^[51]. Im nächsten Schritt wurde das alkylierte Indol **164** mit *N*-Iodsuccinimid^[65] an C-3 iodiert (Abbildung 90).

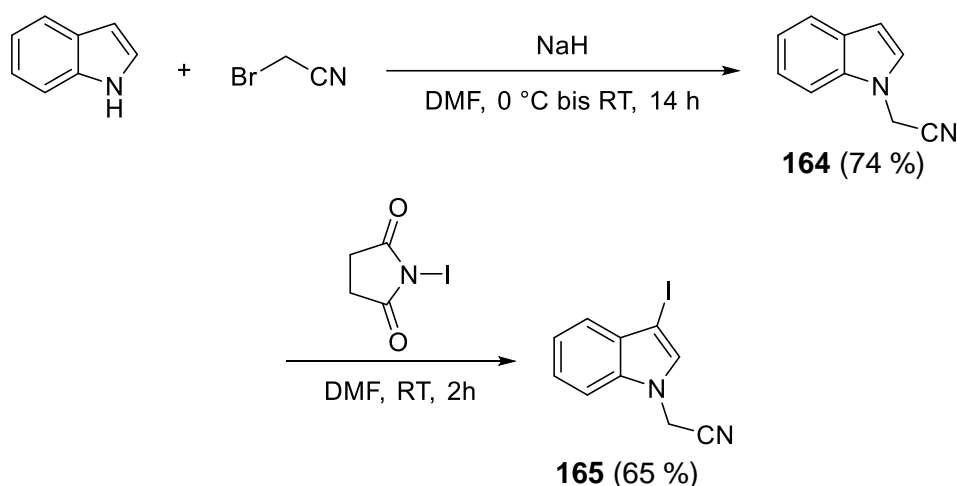


Abbildung 90: Synthese des 2-(3-Iod-1*H*-indol-1-yl)acetonitrils **165**

Das entstandene orange-braune Pulver war erneut instabil, weshalb es sofort mittels Masuda-Borylierung^[135] zum Pincolboronat umgesetzt wurde. Die Suzuki-Kupplung^[135] mit 5-Brompyrimidin-2-amin, Caesiumcarbonat und Methanol lieferte ein Stoffgemisch aus gewünschtem Produkt **167** (Abbildung 91) und einem Indol-2-carbonsäuremethylester **169**. Die Trennung der beiden Substanzen gelang auch durch mehrfache Flash-Chromatographie und Umkristallisieren nicht. Ein Teil des gewünschten Nitrils **167** wurde durch Addition von Methanol an die Nitril-Gruppe zum Imidoester **168**^[164] umgesetzt. Die anschließende wässrige Aufarbeitung lieferte durch Hydrolyse^[165] den unerwünschten Methylester **169** (Abbildung 92).

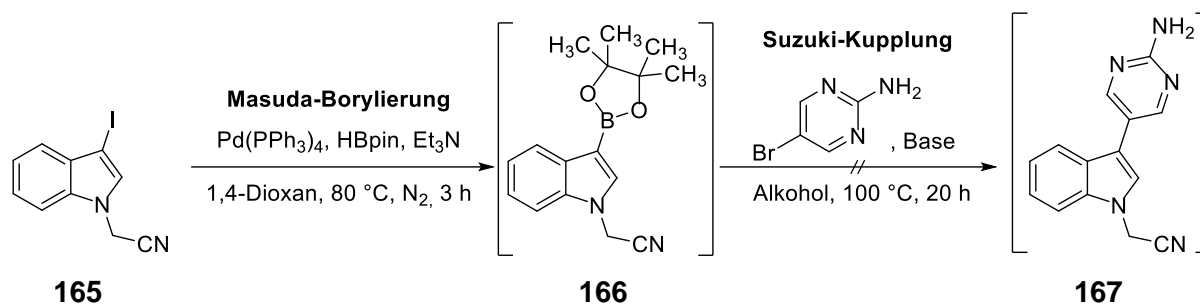


Abbildung 91: Syntheseversuch zur Darstellung des 2-(3-(2-Aminopyrimidin-5-yl)-1H-indol-1-yl)acetonitrils (**167**)

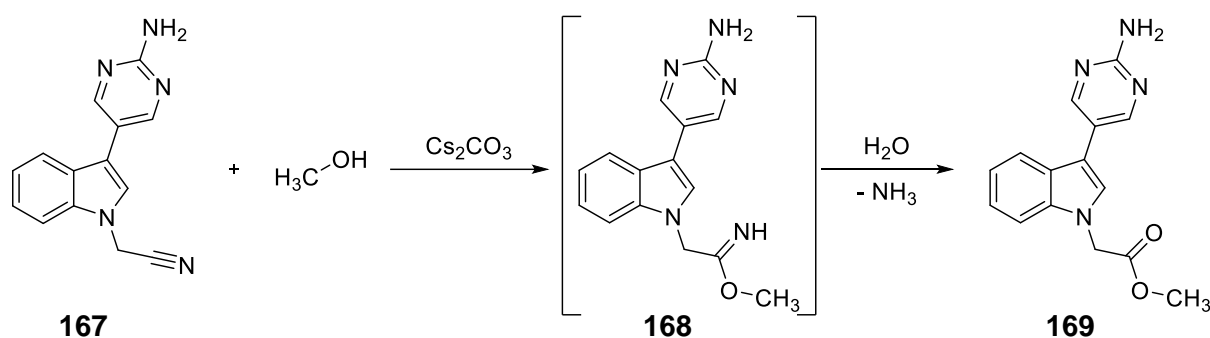


Abbildung 92: Unerwünschte Reaktion des Nitrils **167** zum Methylester **169**

Weitere Versuche zur Darstellung von **167** zeigten leider kein reproduzierbares Ergebnis. Die Bildung des Boronates mittels Masuda-Borylierung konnte durch Dünnschichtchromatographie eindeutig belegt werden. Um die Anlagerung des Alkohols an das Nitril zu vermeiden wurde bei der Suzuki-Kupplung anstelle von Methanol der sterisch anspruchsvollere Alkohol Isopropanol bei sonst gleich bleibenden Bedingungen eingesetzt, aber leider ohne Erfolg (Abbildung 91). Unter diesen Bedingungen wurde eine Zersetzung der Verbindung beobachtet, weshalb weder Edukt, noch Zwischenstufe, noch Produkt isoliert werden konnte.

In einem weiteren Syntheseversuch wurde nach erfolgreicher Masuda-Borylierung, neben 5-Brompyrimidin-2-amin und Methanol Kaliumphosphat als Base zugesetzt (Abbildung 91). Die Aufreinigung lieferte auch hier leider kein gewünschtes Produkt. Es konnte lediglich die Zwischenstufe, der Boronsäureester, und der Amino-Heteroaromat isoliert werden.

Trotz einiger misslungener Syntheseveruche zur Darstellung der Acetonitril-Analoga wurde versucht das 6,7-Dichlorindol-Analogon des Nitrils **167** herzustellen. Im ersten Schritt wurde das bereits mehrfach beschriebene 6,7-Dichlorindol **45** (Kapitel 3.1.1) mit Natriumhydrid und Bromacetonitril in DMF mit einer Ausbeute von 79 % zum entsprechenden dichlorierten *N*-Cyanomethylindol **170** umgesetzt. Die anschließende Iodierung mit *N*-Iodsuccinimid gelang mit 77 % Ausbeute (Abbildung 93).

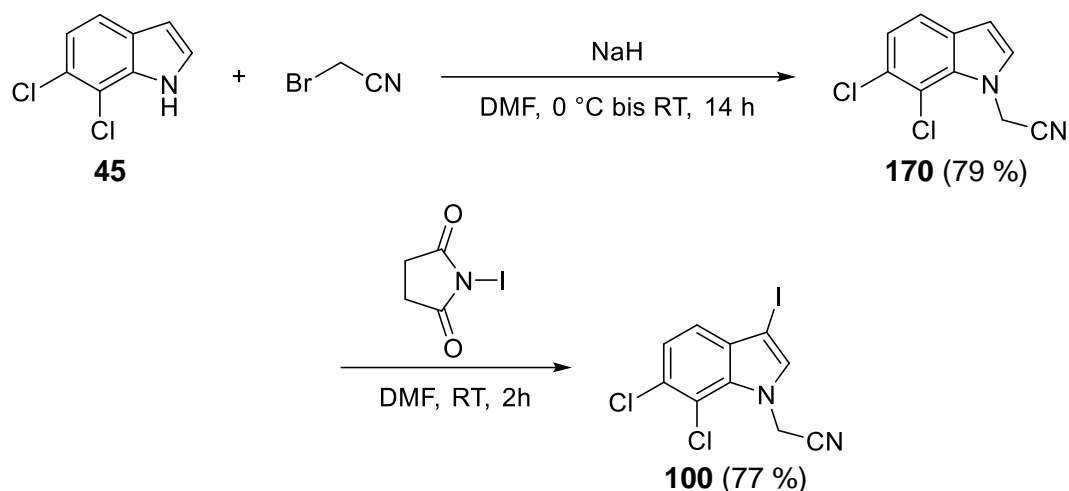


Abbildung 93: Synthese des 2-(6,7-Dichlor-3-iod-1*H*-indol-1-yl)acetonitrils **100**

Die folgende Umsetzung von **100** mittels Masuda-Borylierung^[135] und die Suzuki-Kupplung mit 5-Brompyrimidin-2-amin lieferte ebenfalls ein Gemisch aus dem gewünschten Nitril **171** und dem unerwünschten Methylester **173** (Abbildung 94).

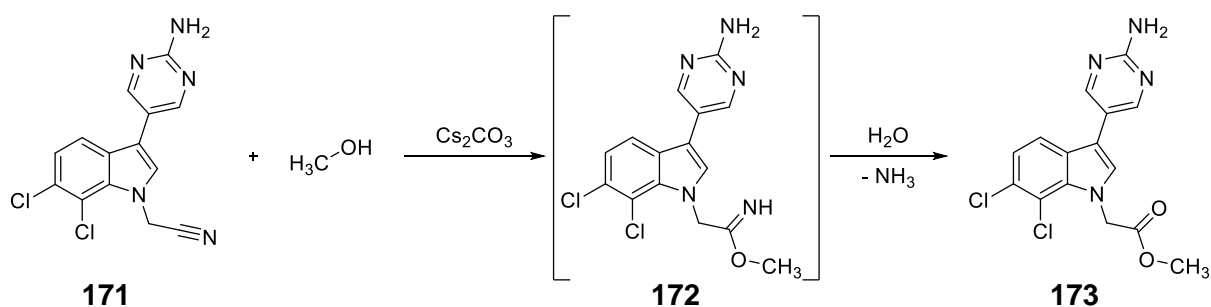


Abbildung 94: Unerwünschte Reaktion des Nitrils **171** zum Methylester **173**

Die analytische Auswertung verschiedener Syntheseansätze und mehrfacher Aufreinigungen zeigte unterschiedliche Mengenverhältnisse von gewünschtem Produkt zu unerwartetem Methylester. Leider gelang auch hier eine vollständige Trennung der beiden Substanzen nicht. Bei einem der Versuche das dichlorierte Indol-Analogon **171** herzustellen wurde eine partielle Hydrolyse der Cyanogruppe zum primären Amid beobachtet (Abbildung 95).

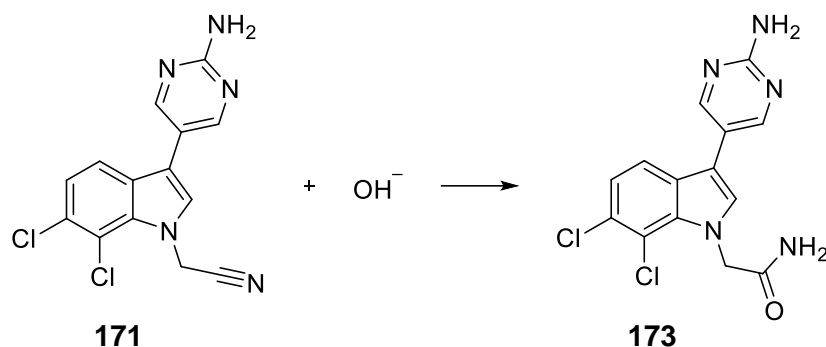


Abbildung 95: Hydrolyse des erwünschten Nitrils **171** zum unerwarteten Acetamid **173**

Mithilfe des ¹H-NMR-Spektrums (Abbildung 96) konnte eindeutig die Amid-Struktur nachgewiesen werden. Die Amid-NH₂-Gruppe von **173** zeigte dabei zwei breite Singulets bei $\delta = 7.23$ ppm und $\delta = 7.60$ ppm (Pfeile in Abbildung 96). Aufgrund der eingeschränkten Rotation, bedingt durch die Amid-Resonanz, werden die beiden Protonen am Amid-Stickstoff differenziert und nicht wie bei der aromatischen Aminogruppe gemittelt, sondern erscheinen dadurch als getrennte Signale. Die restlichen Signale wurden bei den erwarteten Verschiebungen detektiert und wiesen die entsprechende Integration auf. Eine Ausnahme bildete die Aminogruppe des Pyrimidins, was aber für labile Protonen bekannt ist. Eine exakte Masse von $m/z = 336.04145$ im ESI-Spektrum bestätigte das Indol mit Acetamid-Rest.

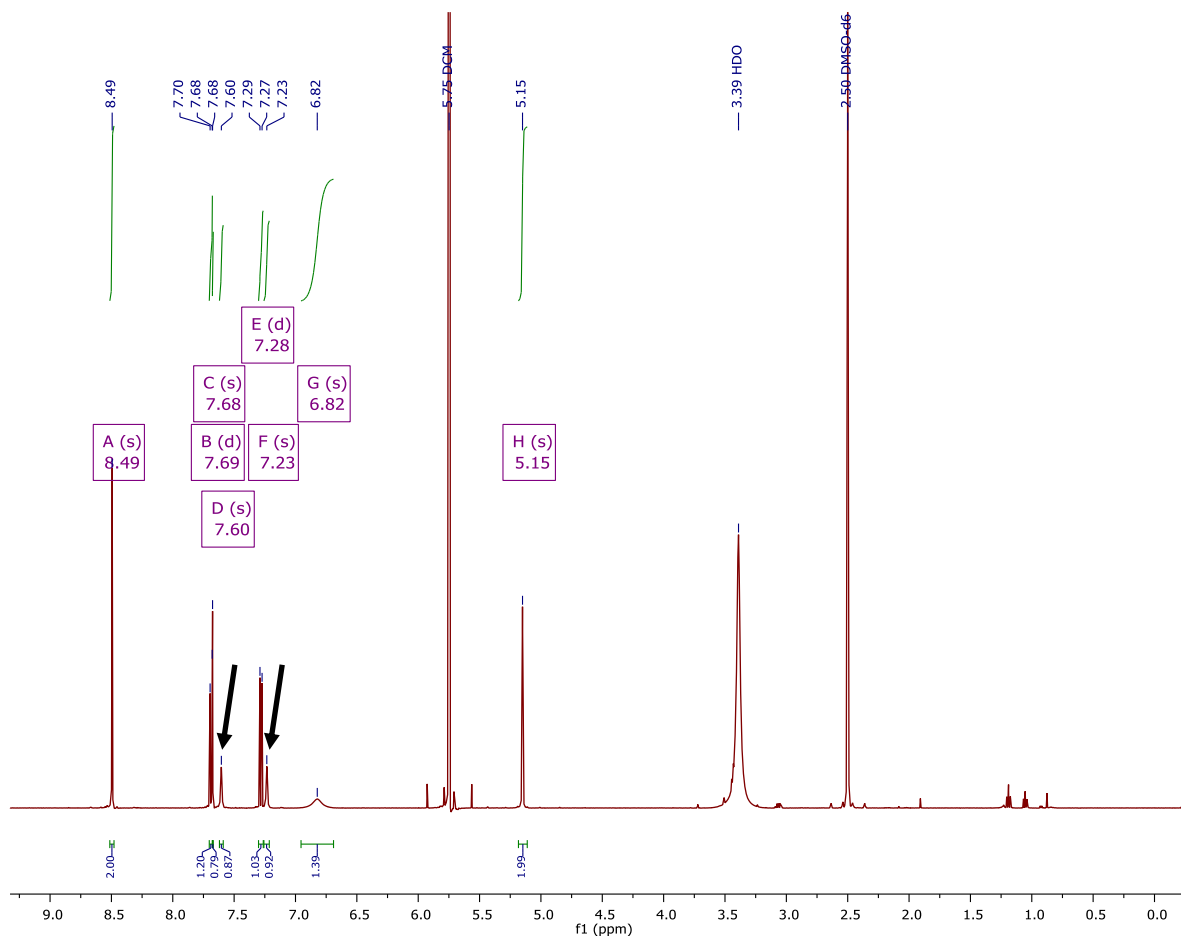


Abbildung 96: ¹H-Spektrum des Acetamids **173**

Die Darstellung der gewünschten Biaryle **171** und **167** mit einem Acetonitril Rest am Indol-Stickstoff konnte leider auf diese Weise nicht realisiert werden.

Ein weiterer Versuch dementsprechende Biaryle herzustellen war die Umsetzung von **100** unter Masuda-Suzuki-Bedingungen. Die Masuda-Borylierung wurde in gewohnter Weise mit Pd-Katalysator, Pinacolboran und Triethylamin erfolgreich (DC-Kontrolle) durchgeführt. Bei der folgenden Suzuki-Kupplung wurde diesmal ein anderer Halogenheteroaromat (3-Chlorpyrazin-2-amin) eingesetzt (Abbildung 97). Das gewünschte Produkt **101** wurde erhalten, wenn auch nur mit einer sehr schlechten Ausbeute von 12 %. Die schlechte Ausbeute lässt auf Nebenreaktion bzw. Hydrolysereaktionen, wie oben beschrieben, schließen. Es konnte jedoch weder ein definiertes Nebenprodukt noch ein Zersetzungsprodukt identifiziert werden, weshalb der Grund für die schlechte Ausbeute ungeklärt bleibt.

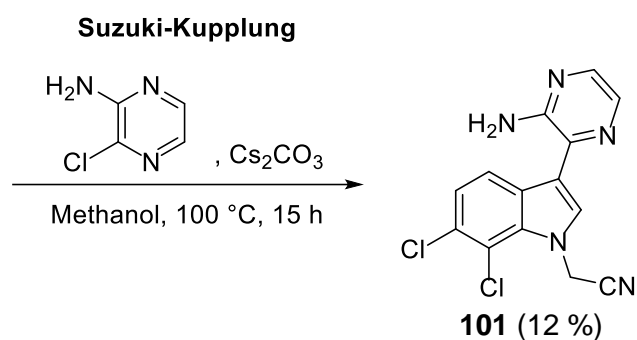
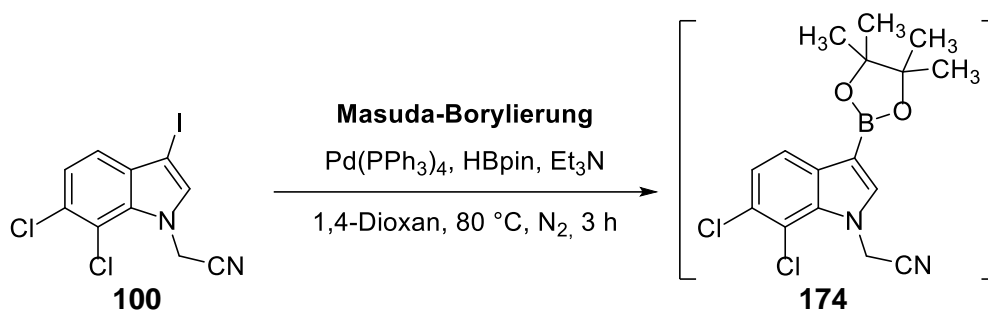


Abbildung 97: Darstellung des 2-(3-(3-Aminopyrazin-2-yl)-6,7-dichlor-1*H*-indol-1-yl)acetonitrils **101**

Das einzig dargestellte Indol mit Acetonitril-Rest am Indol-Stickstoff **101** brachte in den biologischen Tests leider nicht die erhoffte Aktivitätssteigerung bei der Hemmung der Chikungunya-Virus Replikation und CLK1-Inhibition. Deshalb wurde beschlossen trotz erfolgreicher Synthese einer Verbindung mit Acetonitril-Rest am Indol-Stickstoff keine weiteren Versuche zur Darstellung von Acetonitril-Analoga zu unternehmen.

3.3 Exkurs: 3-Halogenindole als antimykotische Verbindungen

Im Rahmen der routinemäßigen Testung sämtlicher in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen auf antimykotische und antibakterielle Aktivität mittels Agar-Diffusionstest wurde bei dem an C-3 iodierten Indol **165** (Abbildung 98) eine signifikante Aktivität gegen den Schimmelpilz *Aspergillus niger* entdeckt. Um diese Tatsache näher zu untersuchen, wurde eine Auswahl halogenierter Indole im nachfolgend geschilderten Exkurs hergestellt und die Aktivität der Verbindungen gegen *Aspergillus niger* untersucht.

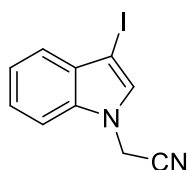


Abbildung 98: 3-Iodindol **165** mit signifikanter Aktivität gegen *Aspergillus niger*

Die Synthese der ersten Hit-Verbindungen **165** wurde schon im vorherigen Kapitel 3.2.5 ausführlich beschrieben. Eine erste Analyse der Testergebnisse machte schon sehr früh deutlich, dass ein Halogen-Substituent an C-3 der Indole wesentlich für die antimykotische Aktivität ist. Daher wurde aus verfügbaren Indol-Bausteinen eine Substanzbibliothek synthetisiert, deren Vertreter Variationen an folgenden Teilstrukturen aufwiesen:

- Halogen an C-3 des Indols: Iod, Brom, Chlor
- Variable Substituenten am Indol-Stickstoff: H, Acyl, (substituiertes) Alkyl
- Substituenten am Benzenring des Indols: Chlor an verschiedenen Positionen
- Substituenten an C-2 des Indols: H, Ester, Phenyl
- 7-Azaindol als Grundkörper

Die allgemeine Synthesemethode zur Herstellung der N-substituierten 3-Halogenindole war wie folgt: Ausgehend von Indol wurde im ersten Schritt durch Zugabe von Natriumhydrid der Indol-Stickstoff deprotoniert und mit dem entsprechenden Halogenkohlenwasserstoff zum N-substituierten Indol umgesetzt. Die nachfolgende Halogenierung^[65] an C-3 gelang mit entsprechenden *N*-Halogensuccinimiden (NCS, NBS, NIS) in meist sehr guter Ausbeute (Abbildung 99).

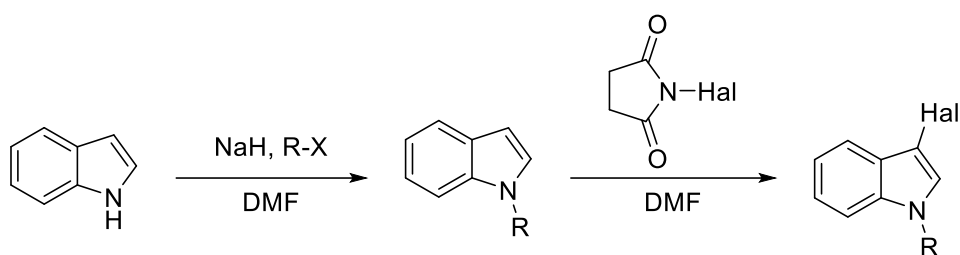


Abbildung 99: Allgemeine Synthese der N-alkylierten 3-Halogenindole

Eine Substitution am Indol-Stickstoff stellte in den meisten Fällen kein Problem dar. Die Halogenierung konnte meist in guter Ausbeute durchgeführt werden, jedoch waren die erhaltenen 3-halogenierten Indole oft nur begrenzt stabil. Bei einigen wenigen N-substituierten Indolen konnte leider keine Halogenierung, eventuell aufgrund der begrenzten Stabilität, beobachtet werden.

4 Biologische Prüfung

Zur Überprüfung der biologischen Aktivität aller in dieser Arbeit synthetisierten Zielverbindungen und der im experimentellen Teil beschriebenen Zwischenstufen wurden unterschiedliche Testverfahren angewendet. Die dargestellten Zielverbindungen wurden von unseren Kooperationspartnern am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie (MPI) und am Leibniz-Institut für molekulare Pharmakologie (FMP) in Berlin auf ihre CHIK-Virus Replikation und CLK1-inhibitorischen Eigenschaften untersucht. Experimente zur Co-Kristallisation mit CLK1 wurden von Prof. Dr. Oded Livnah von der Hebrew University of Jerusalem durchgeführt. Die antibakterielle und antimykotische Aktivität wurde in unserem Arbeitskreis von Frau Stadler mithilfe eines Agar-Diffusionstests an verschiedenen Modellkeimen überprüft. Die Testung auf zytotoxische Aktivität wurde ebenfalls von Frau Stadler mit einem MTT-Assay durchgeführt.

4.1 Agar-Diffusionstest

Mit dem Agar-Diffusionstest wurden sämtliche Zielverbindungen und alle neu beschriebenen Zwischenstufen auf ihre antimikrobiellen Eigenschaften überprüft. Dazu wurden auf Agar-haltigen Nährböden verschiedene Modellkeime aufgetragen und der Einfluss der Verbindungen auf das Wachstum der Mikroorganismen untersucht. Eine Hemmung oder Inhibierung des Keimwachstums kann dabei als resultierender Hemmhof erkannt werden. Der gemessene Hemmhofdurchmesser liefert jedoch aufgrund der unterschiedlichen Diffusionseigenschaften der Verbindungen auf dem verwendeten wasserhaltigen Nähragar keine quantitative Aussage über die Aktivität der jeweiligen Verbindung. Es kann lediglich erkannt werden, dass eine Substanz einen inhibitorischen Effekt auf das Wachstum bestimmter Mikroorganismen zeigt. In Tabelle 9 sind die eingesetzten Mikroorganismen aufgelistet.

Tabelle 9: Im Agar-Diffusionstest verwendete Mikroorganismen

<i>Escherichia coli</i>	DSMZ-Nr. 426	gramnegatives Bakterium
<i>Pseudomonas marginalis</i>	DSMZ-Nr. 7527	gramnegatives Bakterium
<i>Staphylococcus equorum</i>	DSMZ-Nr. 20675	grampositives Bakterium
<i>Streptococcus entericus</i>	DSMZ-Nr. 14446	grampositives Bakterium
<i>Yarrowia lipolytica</i>	DSMZ-Nr. 1345	Hefe
<i>Candida glabrata</i>	DSMZ-Nr. 11226	Hefe
<i>Aspergillus niger</i>	DSMZ-Nr. 1988	Schimmelpilz
<i>Hyphopichia burtonii</i>	DSMZ-Nr. 70663	Dermatophyt

Um die inhibitorische Stärke der Verbindungen zu vergleichen, wurden auf die Agarplatten als Referenzsubstanzen auch das Antibiotikum Tetracyclinhydrochlorid (**175**) und das Antimykotikum Clotrimazol (**176**) aufgetragen. Die praktische Durchführung des Agar-Diffusionstests wird ausführlich im Experimentellen Teil dieser Arbeit (Kapitel 6.4.1) beschrieben.

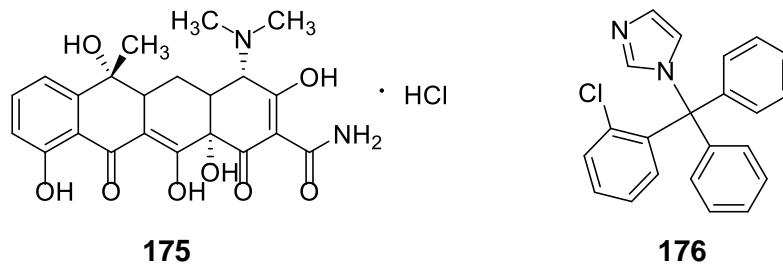


Abbildung 100: Referenzsubstanzen: Tetracyclin•HCl (links), Clotrimazol (rechts)

4.1.1 Testergebnisse

Tabelle 10 zeigt die ermittelten Hemmhofdurchmesser aller in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen. Die Angabe des Hemmhofdurchmessers erfolgt in Millimeter (mm) als totaler Hemmhof oder Wachstumshemmung (WH). Substanzen ohne erkennbaren Hemmhof und somit ohne antimikrobielle Aktivität werden mit Strich (---) gekennzeichnet. Einige Verbindungen konnten aufgrund ihrer Instabilität nicht getestet werden; dies ist mit n. g. (nicht getestet) angegeben.

Tabelle 10: Antimykotische und antibakterielle Aktivität aller Verbindungen dieser Arbeit

	Gramnegative Bakterien		Grampositive Bakterien		Hefen		Schimmelpilz	Dermatophyt
Substanz	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas marginalis</i>	<i>Staphylococcus equorum</i>	<i>Streptococcus entericus</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Hyphopichia burtonii</i>
Tetracyclin	35	30	30	40	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Clotrimazol	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	20	20	20	30
7	---	---	---	---	---	---	---	---
22	---	---	---	---	15	---	---	---
177	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
4	---	---	---	---	---	---	---	---
8	---	---	---	---	---	---	---	---
30	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
31	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
57	---	---	---	---	---	---	---	---
179	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
58	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
59	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
178	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
115	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
79	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
75	---	---	---	---	---	---	---	---
83	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
87	---	---	n. g.	---	---	---	---	---

	Gramnegative Bakterien		Grampositive Bakterien		Hefen		Schimmelpilz	Dermatophyt
Substanz	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas marginalis</i>	<i>Staphylococcus equorum</i>	<i>Streptococcus entericus</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Hyphopichia burtonii</i>
Tetracyclin	35	30	30	40	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Clotrimazol	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	20	20	20	30
90	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
89	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
85	---	---	---	---	10/---	10/---	---	---
46	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
92	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
94	---	---	---	---	---	---	---	---
95	---	---	---	---	---/8	---/8	---	---/10
60	---	---	---	---	---	---	---	---
99	---	---	---	---	---	---	---	---
97	---	---	---	---	---	---	---	---
62	---	---	---	---	---	---	---	---
64	---	---	---	---	---	---	---	---
63	---	---	---	---	---	---	---	---
170	---	---	---	---	---	---	---	---
165	---	---	---	---	---	---	35	---
100	---	---	---	---	---	---	---	---
104	---	12	12	---	12	---	---	---
66	---	---	---	---	---	---	---	---
173	---	---	---	---	---	---	---	---
106	---	---	---	---	---	---	---	---
54	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
107	---	---	---	---	---	---	---	---
101	---	---	---	---	---	---	---	---
96	---	---	---	---	---	---	---	---
93	---	---	---	---	---	---	---	---
69	---	---	---	---	---	---	---	---
111	---	---	---	---	---	---	---	---

	Gramnegative Bakterien		Grampositive Bakterien		Hefen		Schimmelpilz	Dermatophyt
Substanz	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas marginalis</i>	<i>Staphylococcus equorum</i>	<i>Streptococcus entericus</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Hyphopichia burtonii</i>
Tetracyclin	35	30	30	40	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Clotrimazol	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	20	20	20	30
52	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
53	---	---	n. g.	---	16	15	---	15
44	---	---	---	---	---	---	---	---
42	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
139	---	---	---	---	---	---	---	---
140	---	---	---	---	---	---	---	---
116	---	---	---	---	---	---	---	---
117	---	---	---	---	---	---	---	---
124	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
126	---	---	---	---	---	---	---	---
121	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
122	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
113	---	---	---	---	---	---	---	---
119	---	---	---	---	---	---	---	---
123	---	---	---	---	---	---	---	---
141	---	---	---	---	---	---	---	---
142	---	---	---	---	---	---	---	---
132	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
133	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
135	---	---	---	---	---	---	---	---
114	---	---	---	---	10 WH	---	---	---
136	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
180	---	---	---	---	---	---	---	---
130	---	---	---	---	---	---	---	---
137	---	---	---	---	---	---	---	---
181	---	---	---	---	10 WH/ 12	---	58/63	---
138	---	---	---	---	---	---	---	---
120	---	---	---	---	10	10 WH	---	---

	Gramnegative Bakterien		Grampositive Bakterien		Hefen		Schimmelpilz	Dermatophyt
Substanz	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas marginalis</i>	<i>Staphylococcus equorum</i>	<i>Streptococcus entericus</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Hyphopichia burtonii</i>
Tetracyclin	35	30	30	40	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Clotrimazol	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	20	20	20	30
118	---	---	---	---	---	---	---	---
109	---	---	---	---	---	---	---	---
161	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
105	---	---	---	---	---	---	---	---
162	---	---	---	---	---	---	---	---
102	---	---	---	---	---	---	---	---
103	---	---	---	---	---	---	---	---
112	---	18 WH	15	18 WH	---	---	---	---
110	---	---	---	---	---	---	---	---
183	8 WH	---	---	---	---	---	50	---
184	8 WH	---	---	---	---	---	46	---
146	---	---	n. g.	---	30	33	---	70
147	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
148	---	---	n. g.	---	12	---	---	12
152	---	---	n. g.	---	12	---	---	15
153	---	---	n. g.	---	10	---	---	10
149	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
154	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
155	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
185	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
98	---	---	n. g.	---	8	8	---	---
108	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
150	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
156	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
159	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
160	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
151	---	---	n. g.	---	---	---	---	---

	Gramnegative Bakterien		Grampositive Bakterien		Hefen		Schimmelpilz	Dermatophyt
Substanz	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas marginalis</i>	<i>Staphylococcus equorum</i>	<i>Streptococcus entericus</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Hyphopichia burtonii</i>
Tetracyclin	35	30	30	40	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Clotrimazol	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	20	20	20	30
157	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
158	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
23	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
24	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
25	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
26	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
27	---	---	n. g.	---	---	---	---	---
187	---	---	---	---	---	---	20	---
188	---	---	---	---	---	---	---	---
186	---	---	---	---	---	---	---	---
191	---	---	---	---	---	---	20	---
189	---	---	---	---	---	---	---	---
190	---	---	---	---	---	---	---	---
192	---	---	---	---	---	---	---	---
193	---	---	---	---	---	---	35	---

4.1.2 Diskussion der Testergebnisse

Wie in Tabelle 10 ersichtlich, waren nur wenige der getesteten Verbindungen stark antimikrobiell aktiv.

Eine interessante Ausnahme sind die halogenierten Indole **165**, **183**, **184**, **181**, **187**, **191** und **193**. Diese zeigten eine sehr starke und bemerkenswert selektive antimykotische Aktivität gegen *Aspergillus niger*, die bei weitem die der Referenzsubstanz Clotrimazol übertraf. Die antimikrobielle Aktivität der weiteren Verbindungen auf die anderen Modellkeime ist meist schwächer als die der jeweiligen Referenzsubstanz und wird deshalb nicht näher diskutiert.

Die Auswertung der Hemmhofdurchmesser der 3-Halogenindole beim Schimmelpilz *Aspergillus niger* ist schematisch in Abbildung 101 zusammengefasst.

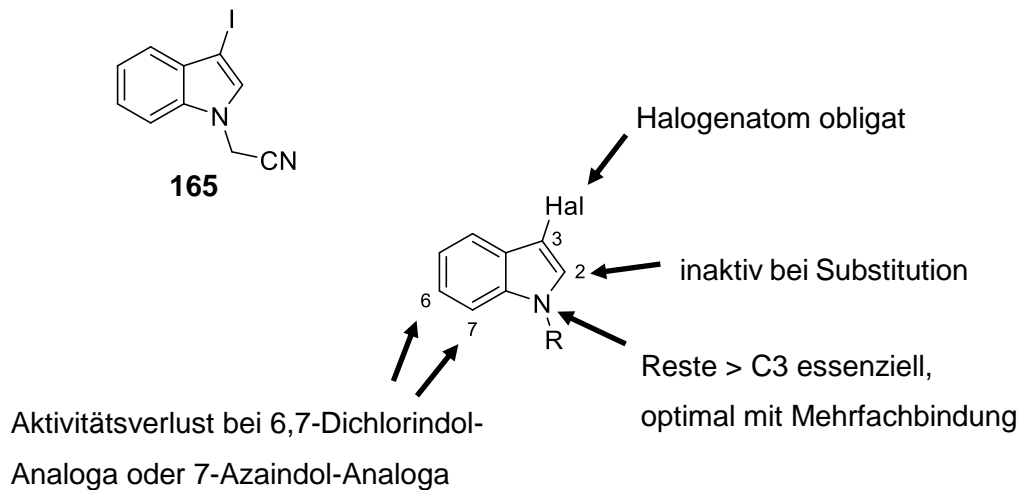


Abbildung 101: Schematische Darstellung der antimykotisch aktiven Verbindungen und **165** als repräsentativer hoch aktiver Vertreter

Bei Betrachtung der Testergebnisse lässt sich feststellen, dass ein Halogensubstituent an C-3 des Indols essenziell für die Aktivität ist, jedoch kein Unterschied zwischen Chlor, Brom und Iod erkennbar ist. Des Weiteren lässt sich ein vollständiger Aktivitätsverlust bei C-2 substituierten Indolen, bei 6,7-Dichlorindol-Analoga und beim 7-Azaindol-Analogen feststellen. Am Indol-Stickstoff dagegen war ein größerer Substituent obligat. Die NH-Analoga, ebenso wie die N-Methyl oder N-Ethyl-Analoga waren inaktiv. Als besonders aktive Verbindungen stellten sich im Agar-Diffusionstest diejenigen heraus, die am Indol-Stickstoff einen aliphatischen Substituenten (> C3 mit Mehrfachbindungen) tragen. Verbindungen mit Cyanoalkyl-Substituenten am Indol-Stickstoff zeigten ebenfalls einen zwei- bis dreimal so großen Hemmhof wie das Referenzantimykotikum Clotrimazol. Meine Verbindungen zeigten damit eine wesentlich höhere Aktivität gegen *Aspergillus niger* als Clotrimazol. Bei einer Untersuchung des 3-Iodindols **165** (Abbildung 101) durch Dr. Ulrike Binder von der Universität Innsbruck konnte die hohe Aktivität gegen *Aspergillus niger* bestätigt werden. Jedoch zeigte **165** im EUCAST-Test keinerlei Aktivität gegenüber anderen klinisch in Europa relevanteren *Aspergillus*-Arten (*A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. flavus*). Die Verbindung **165** hemmt somit selektiv das Wachstum von *Aspergillus niger*. Dieser stellt eine weit verbreitete und die am leichtesten identifizierbare Art von Aspergillen dar. Aufgrund seiner blassgelblichen, später schwarz werdenden Sporen wird er auch als Schwarzschiimmel bezeichnet^[166]. *A. niger* lässt sich ubiquitär im Erdreich und auf verdorbenen Lebensmitteln finden. Einige Aspergillen produzieren für den Menschen toxische Mykotoxine (Aflatoxin: *A. flavus*; Gliotoxin: *A. fumigatus*)^[167]. Bei immundefizienten Personen können besonders die folgenden drei Krankheitsbilder durch einige *Aspergillus*-Arten hervorgerufen werden: allergische bronchopulmonare Aspergillose, pulmonares Aspergillom und invasive Aspergillose^[167]. Zusätzlich ist *A. niger* der Hauptauslöser von Otomykosen^[166].

Abschließend lässt sich festhalten, dass einige der an C-3 halogenierten Indole prinzipiell als Antimykotikum gegen *Aspergillus niger* eingesetzt werden könnten. Im Gegensatz zu diesen hoch aktiven Verbindungen, die eigentlich nur Synthesezwischenstufen waren, zeigten die gewünschten Zielverbindungen dieser Arbeit bis auf wenige Ausnahmen keine nennenswerte antimykotische oder antibakterielle Aktivität.

4.2 MTT-Test

Die Bestimmung der zytotoxischen Eigenschaft der in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen wurde mithilfe des MTT-Tests nach Mosmann^[168] durchgeführt. Dieser Test beruht auf einer unter Farbänderung des blassgelb gefärbten Tetrazoliumsalzes, 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT, **194**) zum tiefblau gefärbten Formazan **195** verlaufenden Biotransformation durch lebende, metabolisch aktive Zellen. Die Reduktion des Farbstoffs erfolgt dabei durch Enzyme des endoplasmatischen Retikulums, wobei NADH/H⁺ bzw. NADPH/H⁺ als Reduktionsäquivalente dienen (Abbildung 102).

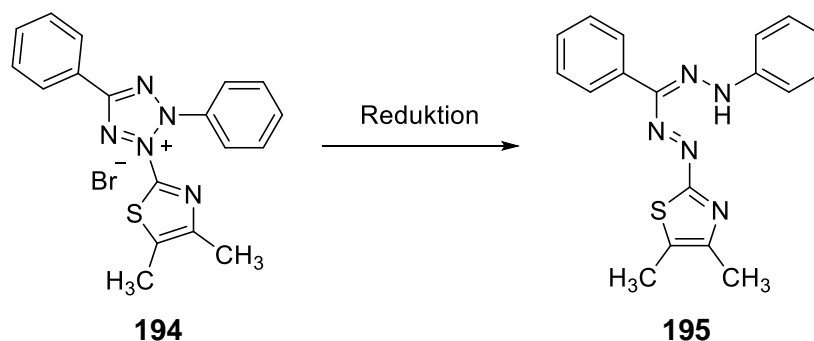


Abbildung 102: Reduktion des gelben Tetrazoliumsalzes **194** zum tiefblauen Formazan **195**

Die Zellviabilität nach der Behandlung mit der Testsubstanz korreliert direkt mit der Menge des gebildeten Formazans, welche photometrisch bestimmt werden kann. Für den MTT-Test wurden humane Leukämiezellen der Zelllinie HL-60 verwendet, wobei das nicht-ionische Detergenz Triton® X-100 als Positivkontrolle eingesetzt wurde. Die in Tabelle 11 angegebenen IC₅₀-Werte liefern jedoch nur ein Maß für die zytotoxische Aktivität der einzelnen Verbindungen. Eine detailliertere Aussage über den zugrunde liegenden Wirkmechanismus oder die Art des Zelltods, welcher apoptotisch oder nekrotisch sein kann, ist nur nach weitergehenden Untersuchungen möglich. Weitere Angaben zur praktischen Durchführung finden sich im Experimentellen Teil dieser Arbeit (Kapitel 6.4.2).

4.2.1 Testergebnisse

In der nachfolgenden Tabelle 11 sind die ermittelten IC₅₀-Werte der getesteten Verbindungen in Mikromol pro Liter [μM] aufgelistet. Die Berechnung der IC₅₀-Wert erfolgte mit der Software Prism® 4 (GraphPad, La Jolla, USA). Als Referenzsubstanz wurde Triton X eingesetzt. Ab einem IC₅₀-Wert $\leq 5 \mu\text{M}$ werden in diesem Testsystem die Substanzen als signifikant zytotoxisch angesehen, was in etwa der Aktivität des Zytostatikums Cisplatin im MTT-Test entspricht.

Tabelle 11: Ermittelte IC₅₀-Werte im MTT-Test

Substanz	IC ₅₀ [μM]	Substanz	IC ₅₀ [μM]	Substan	IC ₅₀ [μM]
7	> 50	60	> 50	140	> 50
22	> 50	99	43.4	116	> 50
177	47.9	97	> 50	117	> 50
4	31.7	62	> 50	124	> 50
8	> 50	64	> 50	126	> 50
6	27.2	63	> 50	121	> 50
30	> 50	170	> 50	122	> 50
31	> 50	165	> 50	113	> 50
57	> 50	100	> 50	119	> 50
179	44.3	104	28.9	123	> 50
58	38.3	66	> 50	141	> 50
59	> 50	173	> 50	142	> 50
178	> 50	106	4.1	132	> 50
115	> 50	54	> 50	133	> 50
79	> 50	107	> 50/ 0.70	135	> 50
75	> 50	101	> 50	114	> 50
83	> 50	96	> 50	136	> 50
87	44.4	93	> 50	180	> 50
90	> 50	69	> 50	130	> 50
89	---	111	> 50	137	> 50
85	> 50	52	> 50	181	> 50
46	> 50	53	> 50	138	> 50
92	> 50	44	> 50	120	> 50
94	> 50	42	> 50	118	> 50
95	42.3	139	> 50	109	> 50

Substanz	IC ₅₀ [µM]	Substan	IC ₅₀ [µM]	Substan	IC ₅₀ [µM]
161	> 50	153	> 50	23	> 50
105	> 50	149	> 50	24	> 50
182	> 50	154	> 50	25	> 50
162	> 50	155	> 50	26	> 50
102	> 50	185	> 50	27	1.3
103	33.2	98	> 50	187	> 50
112	> 50	108	> 50	188	> 50
110	> 50	150	> 50	186	> 50
183	> 50	156	> 50	191	> 50
184	> 50	159	> 50	189	> 50
146	> 50	160	> 50	190	> 50
147	> 50	151	> 50	192	> 50
148	> 50	157	> 50	193	> 50
152	> 50	158	> 50		

Die aktivsten Verbindungen wurden von Master-Studenten in einer weiteren Testreihe bei Prof. Dr. Zahler, Pharmazeutische Biologie, LMU München, erneut getestet. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 12. Sofern kein Effekt in einem der jeweiligen Tests gezeigt werden konnte, ist dies mit „kE“ (kein Effekt) gekennzeichnet. Versuche die technisch nicht funktioniert haben, sind in der Tabelle mit Strich (---) angegeben.

Tabelle 12: Weitere Testungen der aktivsten Verbindungen bei Prof. Zahler, Pharmazeutische Biologie, LMU München

Substanz	Clonogenic	Trypanblau	Hoechst	Nf _k B-Hemmung
4	30 µM	30 µM	---	---
58	10 µM	10 µM	10 µM	---
104	kE	kE	30 µM	kE
106	10 µM	3 µM	---	kE
103	kE	30 µM	---	---
27	30 µM	3 µM	---	10 µM

4.2.2 Diskussion der Testergebnisse

Mithilfe des MTT-Tests sollten potenziell zytotoxische Substanzen als solche identifiziert und mögliche Auswirkungen auf andere Testsysteme abgeschätzt werden. Wie aus Tabelle 11 hervorgeht, weisen die meisten der getesteten Verbindungen IC_{50} -Werte $> 50 \mu M$ auf und sind somit als nicht zytotoxisch einzustufen. Ab einem IC_{50} -Wert $\leq 5 \mu M$ werden in diesem Testsystem die Substanzen als signifikant zytotoxisch angesehen, was in etwa der Aktivität des Zytostatikums Cisplatin im MTT-Test entspricht. Die Verbindungen **4**, **58**, **104** und **103** können als schwach bis mäßig zytotoxisch eingestuft werden, wohingegen **106** und **27** (Abbildung 103) ähnlich ausgeprägte zytotoxische Aktivität aufweisen wie Cisplatin.

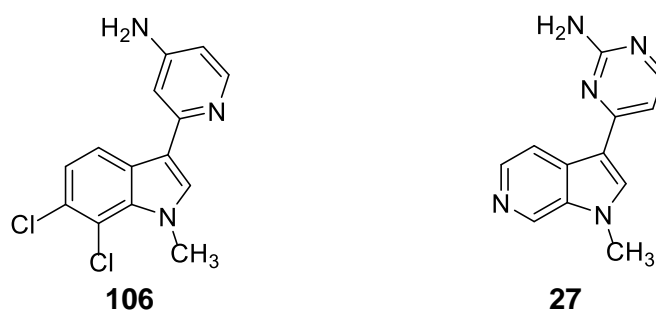


Abbildung 103: Zytotoxisch aktive Verbindungen im MTT-Test

Auf Basis dieser Testergebnisse, in denen nur zwei Substanzen nennenswert zytotoxisch aktiv sind, lassen sich keine verlässlichen Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ableiten. Auffällig ist aber, dass alle aktiven Substanzen am Indol-Stickstoff alkyliert sind. In Bezug auf die Heteroaromaten konnte jedoch kein einheitliches Aktivitätsmuster erkannt werden. Das 6-Azaindol **27** (siehe dazu Kapitel 3.1.2) zeigte mit einem IC_{50} -Wert von $1.3 \mu M$ die stärkste zytotoxische Aktivität aller Verbindungen dieser Arbeit. Da es allerdings das einzige 6-Azaindol in dieser Arbeit darstellt, muss offen bleiben, ob dieser Heterocyclus generell zu starker Zytotoxizität führt. Für das E/Z-Gemisch von **KH-CB19**, der Leitstruktur für diese Arbeit, wurde in der Arbeit von Huber ein IC_{50} -Wert von $31.8 \mu M$ angegeben. Das reine *E*-Isomer **KH-CB19** wurde leider nicht vermessen.

Die Ergebnisse aus Tabelle 12 konnten die zytotoxische Aktivität bestätigen. Prof. Dr. Zahler vom Lehrstuhl Pharmazeutische Biologie an der LMU München untersuchte im Rahmen des Masterpraktikums die zytotoxischen Eigenschaften einiger Verbindungen in weiteren Testsystemen. Mithilfe des Clonogenic-Assays kann die Auswirkung auf die Proliferation und kolonienbildende Eigenschaft von Zellen überprüft werden. Der Trypanblau-Assay liefert,

ebenso wie unser MTT-Test, Aussagen über die Zellviabilität nach Behandlung mit der Testsubstanz. Die ermittelten IC_{50} -Werte lassen sich zwar nicht direkt vergleichen, zeigen aber ähnliche Tendenzen wie unser MTT-Test. Die Substanzen **106** und **27** mit IC_{50} -Werten von 4.1 μ M bzw. 1.3 μ M (im MTT-Test) stellten sich auch im Trypanblau-Test als die zytotoxisch aktivsten Verbindungen dieser Arbeit heraus.

4.3 Co-Kristallisation

Wie bereits in Kapitel 2.1 erwähnt, lässt sich im Co-Kristall von **KH-CB19** eine Chlorbrücke zu CLK1 nachweisen. Dabei bildet das Chlor an C-6 mit dem Sauerstoff von Glu242 eine Chlorbrücke mit einem Abstand von 2.842 Å. Der Abstand von 3.855 Å zum zweit nächsten Heteroatom (Stickstoff von Leu244) ist deutlich länger. Eine Chlorbrücke des Chlors an C-7 zum Proteinrückgrat konnte dagegen nicht nachgewiesen werden (Abbildung 104). Die Auswertungen von Dr. Michael Meyer konnten diese Erkenntnisse von Fedorov et al.^[16] bestätigen.

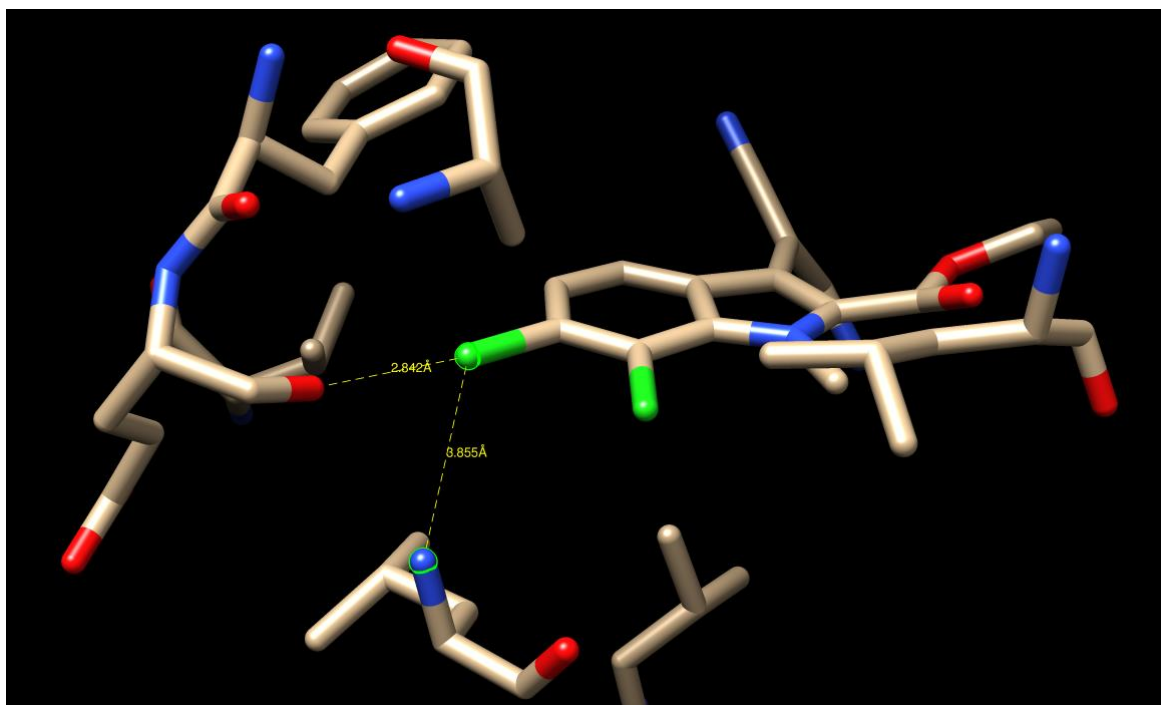


Abbildung 104: Darstellung der Chlorbrücken von **KH-CB19** am aktiven Zentrum der CLK1-Kinase

Außerdem konnten Wasserstoffbrückenbindungen vom Substituenten an C-3 identifiziert werden. Der Enaminonitril-Substituent von **KH-CB19** bildet, wie in Abbildung 105 dargestellt, drei Wasserstoffbrückenbindungen zum Enzym aus. Der Nitril Stickstoff bindet zum Stickstoff von Lys191 mit einem Abstand von 2.930 Å und die Aminogruppe zum Sauerstoff von Glu292 mit 2.984 Å und zu Asn293 mit 2.990 Å.

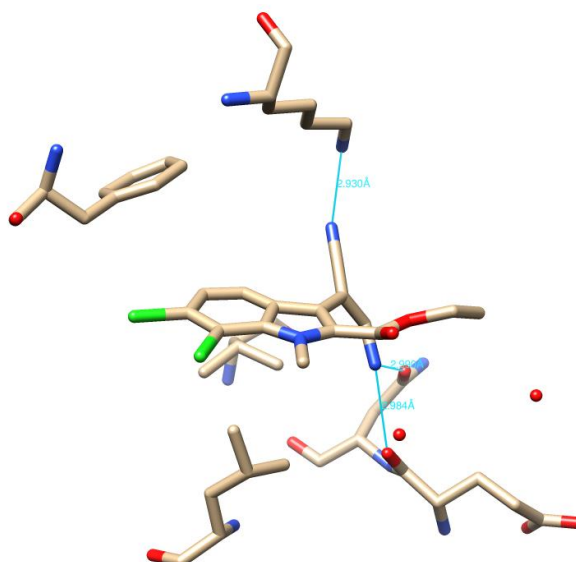


Abbildung 105: KH-CB19 am aktiven Zentrum der CLK1 mit Wasserstoffbrückenbindungen vom Enaminonitril-Substituenten

4.3.1 Aminopyrimidine Typ 1

Die Co-Kristallisationsexperimente unseres Kooperationspartners Prof. Dr. Oded Livnah erlaubten die Überprüfung des Bindungsmodus der jeweiligen Verbindungen im aktiven Zentrum der CLK1. Außerdem konnten damit Daten für strukturbasierte Planungen für weitere Variationen generiert werden.

Wie in Abbildung 106 dargestellt, wird die offenkettige primäre Enaminonitril-Partialstruktur von **KH-CB19** durch den Aminopyrimidin-Rest von **111** perfekt unter Beibehaltung des Bindungsmodus imitiert (Abbildung 106). Die beiden Substanzen bilden die gleichen Bindungen zum aktiven Zentrum der CLK1 aus und das Donor/Akzeptor-Muster stimmt exakt überein. Unsere Arbeitshypothese konnte mit diesem neuen Inhibitor voll bestätigt werden. Trotz eines exakt gleichen Bindungsmodus unterscheiden sich **KB-CB19** und **111** in ihrer inhibitorischen Aktivität gegen CLK1 und CHIKV (Tabelle 13).

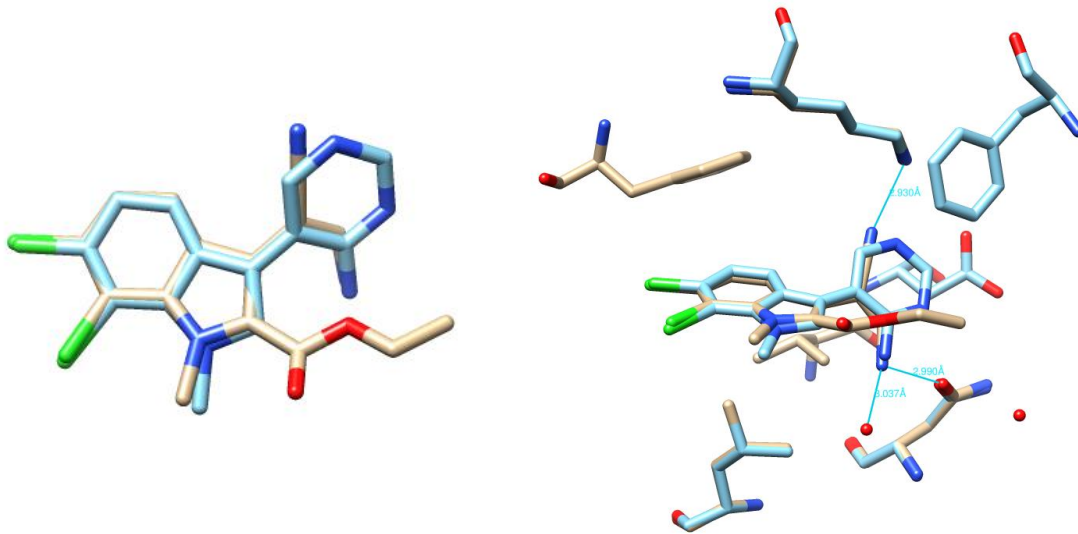


Abbildung 106: KH-CB19 (beige) und 111 (hellblau) am aktiven Zentrum der CLK1 (links; Protein nicht dargestellt) (rechts; Protein dargestellt)

Ebenso, wie bei **KH-CB19**, bildet das Aminopyrimidin **111** eine Chlorbrücke vom Chlor-Substituenten an Position 6 zum Sauerstoff von Glu242 mit einem Abstand von 3.047 Å aus. Der Abstand zum Stickstoff von Leu244 beträgt 3.969 Å (Abbildung 107). Der Aminopyrimidin-Ring bildet ebenso wie **KH-CB19** eine Wasserstoffbrückenbindung vom Pyrimidin-Stickstoff zum Stickstoff von Lys191 mit einem Abstand von 3.06 Å und zwei Wasserstoffbrückenbindungen von der Aminogruppe zum Sauerstoff von Glu292 mit 3.4 Å und zu Asn293 mit 3.5 Å (Wasserstoffbrückenbindungen sind in Abbildung 106 nicht dargestellt).

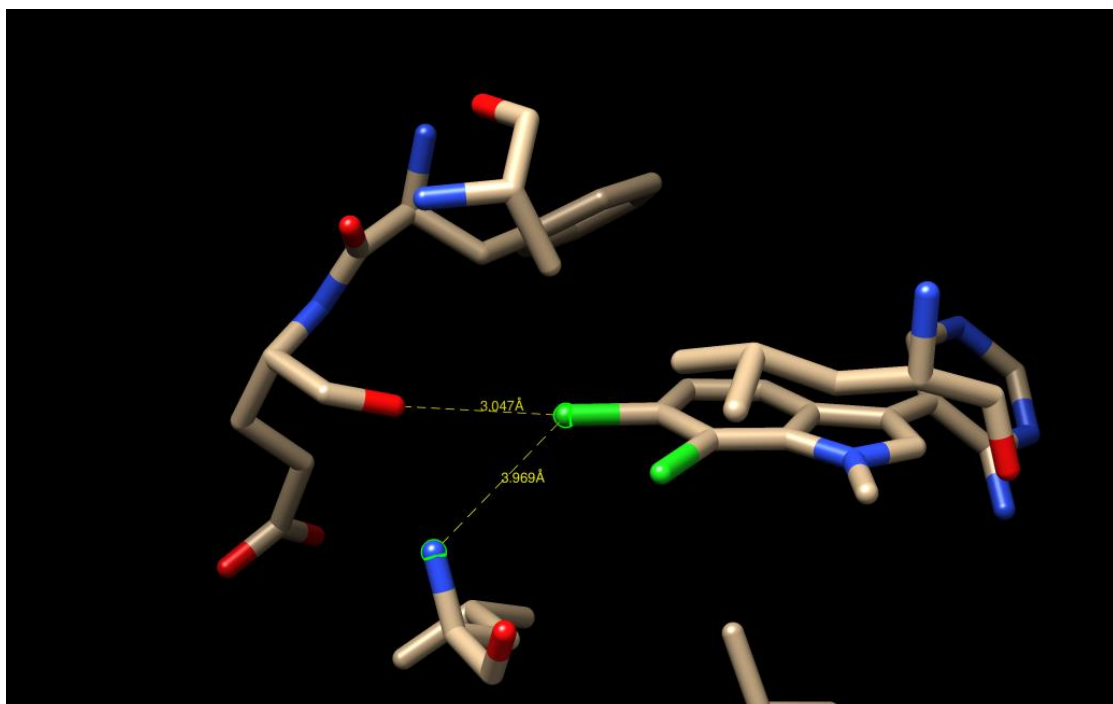


Abbildung 107: Chlorbrücken von 111 am aktiven Zentrum der CLK1

Die beiden Verbindungen **112**, **110** zeigten am aktiven Zentrum identische Wechselwirkungen mit dem Protein über eine Chlorbrücke wie **KH-CB19** (Abbildung 108). Ebenso zeigte sich bei den genannten Verbindungen eine Wechselwirkung vom Pyrimidin-Stickstoff zum Stickstoff von Lys191 mit einem Abstand von 2.96 Å (**112**) bzw. 2.84 Å (**110**) und zwei Wasserstoffbrückenbindungen von der Aminogruppe zum Sauerstoff von Glu292 mit einem Abstand von ca. 3.5 Å und zu Asn293 mit einem Abstand von 3.6 Å (Abbildung 106). Der minimal größere Abstand der Aminogruppe von **112**, **110** und **111** zu Glu292 (ca. 3.5 Å) und Asn293 (ca. 3.6 Å) im Vergleich zur Aminogruppe von **KH-CB19** zu Glu292 (ca. 3.0 Å) und Asn293 (ca. 3.0 Å) könnte die höhere Aktivität von **KH-CB19** erklären.

Aufgrund der dargestellten Wechselwirkungen binden diese vier Verbindungen exakt gleich in der Bindungstasche. Die Veränderung des Substituenten am Indol-Stickstoff hatte daher bezüglich des Bindungsmodus keinerlei Auswirkungen (Abbildung 108), weshalb ähnliche IC_{50} -Werte für die Verbindungen **112**, **110** und **111** ermittelt wurden (Kapitel 4.4.2).

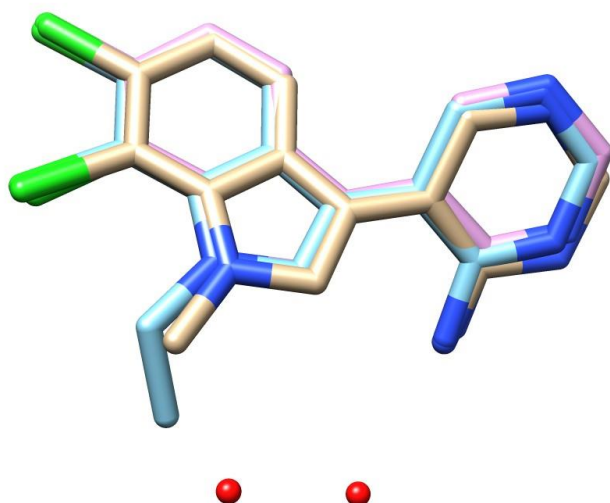


Abbildung 108: Überlagerung von **111** (beige), **112** (hellblau) und **110** (rosa) (Protein nicht dargestellt)

Die entsprechende Verbindung ohne Chlor-Substituenten konnte glücklicherweise ebenfalls mit CLK1 co-kristallisiert werden. Beim Vergleich der Kristallstrukturen mit **109** (ohne Chlor) bzw. **111** (mit Chlor) zeigte sich, dass beide Verbindungen grundsätzlich die gleiche räumliche Ausrichtung besitzen, jedoch **109** aufgrund fehlender Chlor-Substituenten tiefer in der Bindungstasche sitzt (Abbildung 109, links). Dadurch wird der Abstand des Aminopyrimidin-Rests zum Protein ebenfalls beeinflusst. Es zeigte sich, dass in diesem Fall (anders als bei **111**) der Heterocyclus nahezu coplanar mit dem Indol ist, weshalb die Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung von der Aminogruppe zum Sauerstoff von Glu292, wie in **111** (gelbe Linie in Abbildung 109, rechts), und zu Asn293 nicht möglich ist. Die Wechselwirkung

vom Pyrimidin-Stickstoff zum Stickstoff von Lys191 mit einem Abstand von rund 3 Å (blaue Linie in Abbildung 109, rechts) bleibt indes erhalten.

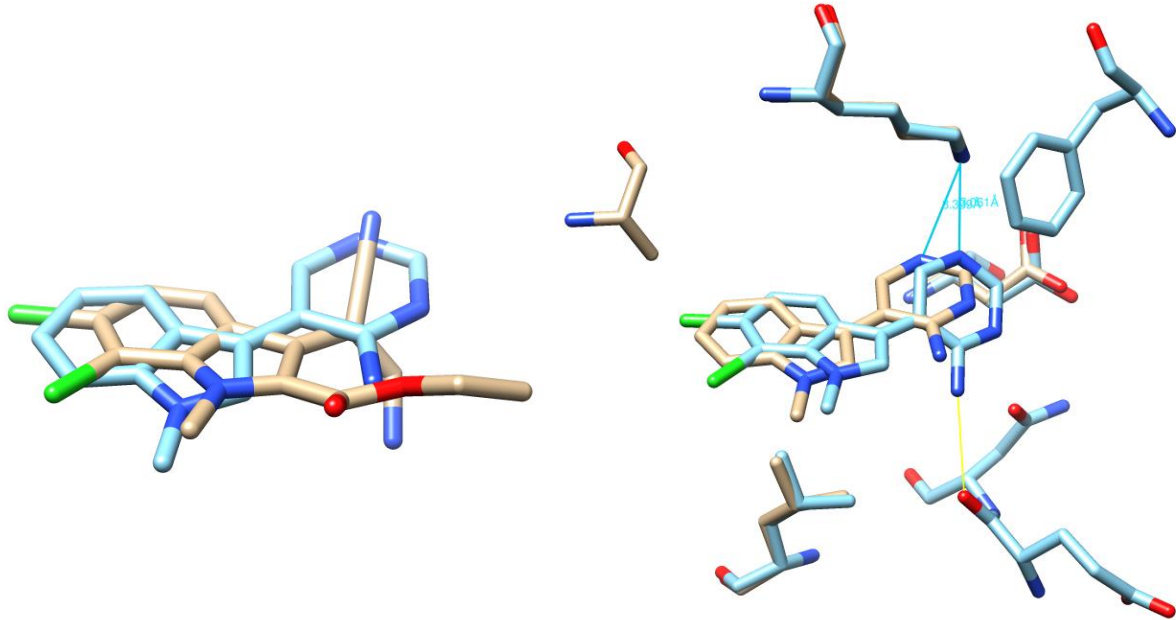


Abbildung 109: KH-CB19 (beige) und 109 (hellblau) (links; Protein nicht dargestellt) 109 (beige) und 111 (hellblau) am aktiven Zentrum der CLK1 (rechts; Protein dargestellt)

4.3.2 Aminopyrimidine Typ 2

Diese Aminopyrimidine zeigen einen symmetrischen Aufbau des Amino-Heteroaromaten. Die nicht chlorierte Verbindung **138** zeigt eine nahezu planare räumliche Anordnung im aktiven Zentrum von CLK1. Eine Drehung des Moleküls im Vergleich zu **109** bewirkt einen leicht veränderten Bindungsmodus (Abbildung 110).

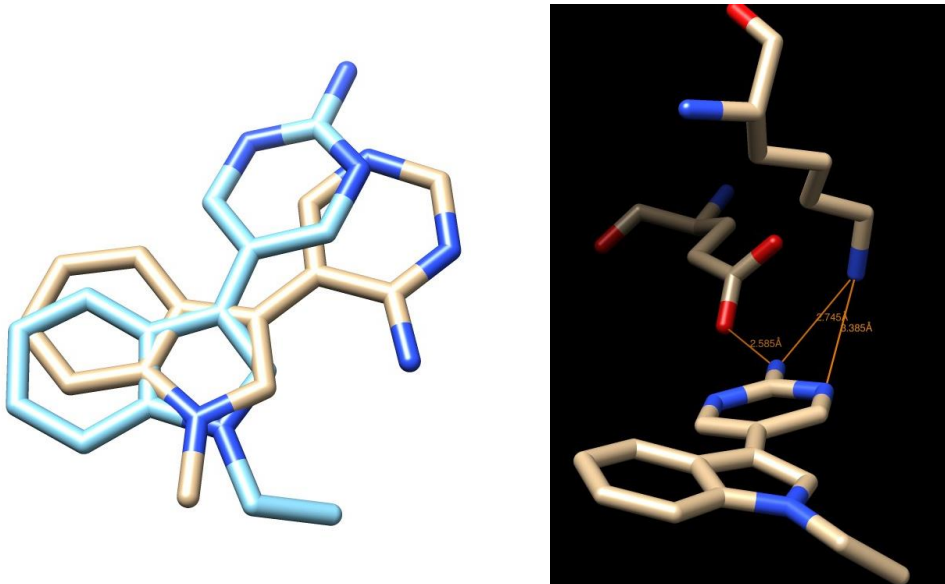


Abbildung 110: Überlagerung von **138** (hellblau) und **109** (beige) (links; Protein nicht dargestellt); **138** am aktiven Zentrum der CLK1 (rechts; Protein dargestellt)

Die Aminogruppe in **138** bildete eine Wasserstoffbrückenbindung zu Glu206 mit einem Abstand von 2.59 Å und eine zweite zum Stickstoff von Lys191 mit 2.75 Å aus. Außerdem konnte eine H-Brücke vom Pyrimidin-Stickstoff zu Lys191 mit 3.39 Å nachgewiesen werden (Abbildung 110).

Der Co-Kristall des 6-Azaanalogons **123** wies zwei Wechselwirkungen zum Enzym auf. Ein Pyrimidin-Stickstoff bildete eine H-Brücke mit einem Wassermolekül. Der zusätzliche Stickstoff an Position 6 des Indol-Rings bewirkt eine Drehung der Verbindung und zeigte eine Wechselwirkung zum Stickstoff von Leu244 mit einem Abstand von 3.25 Å (Abbildung 111).

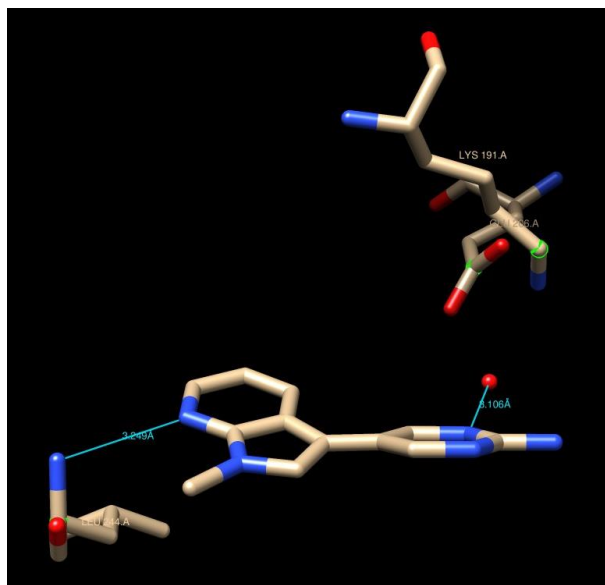


Abbildung 111: Wechselwirkungen von **123** am aktiven Zentrum der CLK1

4.3.3 Aminopyrazine Typ 1

Die Änderung des Donor/Akzeptor-Musters durch Austausch des 4-Aminopyrimidin- in **111** durch einen 2-Aminopyrazin-Substituenten in **96** zeigte große Auswirkungen im Bindungsmodus. Der fehlende Methyl-Substituent am Indol-Stickstoff, das fehlende 6,7-Dichlorindol-Muster und der Shift des Stickstoffs im Amino-Heteroaromaten hatten zur Folge, dass der Bindungsmodus von **96** vollkommen anders als bei **KH-CB19** ist.

Die Überlagerung der Co-Kristallstrukturen von **KH-CB19** und **96** (Abbildung 112, links) zeigte, dass der Aminopyrazin-Substituent in **96** aufgrund des anders konfigurierten Donor/Akzeptor-Musters nicht die Position des Enaminonitrils von **KH-CB19** einnimmt. Stattdessen bindet Verbindung **96** ATP-kompetitiv in der hinge region. Die Aminogruppe bildet eine H-Brücke zum Sauerstoff von Glu242 mit einem Abstand von 3.274 Å und eine vom Pyrimidin-Stickstoff zum Stickstoff von Leu244 mit einem Abstand von 3.247 Å aus. Zusätzlich entsteht eine Wasserstoffbrückenbindung von N-4 zu einem Wassermolekül (roter Punkt in Abbildung 112, rechts) mit einem Abstand von 2.66 Å. Die freie NH-Funktion des Indols bildet außerdem eine Wasserstoffbrückenbindung zu einem Wassermolekül im Abstand von 3.349 Å. Der Bindungsmodus des Inhibitors am aktiven Zentrum wird folglich durch das Donor/Akzeptor-Muster und das Fehlen der Chlor-Substituenten maßgeblich beeinflusst. **96** zeigt somit, im Gegensatz zu diversen 6,7-Dichlorindolen aus unserer Arbeitsgruppe, einen klassischen ATP-kompetitiven Bindungsmodus in der hinge region unter Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen.

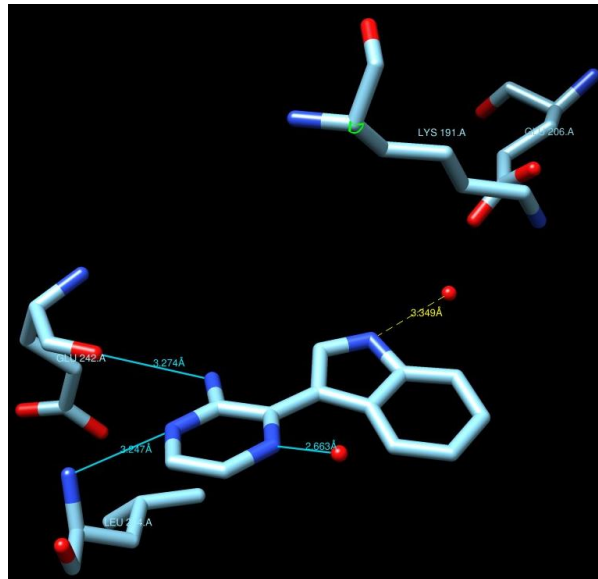
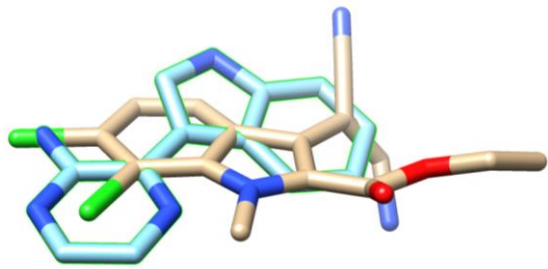


Abbildung 112: Überlagerung von **KH-CB19** (beige) und **96** (hellblau) (links; Protein nicht dargestellt); Wasserstoffbrückenbindungen von **96** am aktiven Zentrum der CLK1 (rechts)

Die Verbindung **97** stellte eine weitere Verbindung mit einem 2-Aminopyrazin-Substituenten und einem klassischen ATP Bindungsmodus dar. Die Aminogruppe und der Pyrimidin-Stickstoff bilden zwei H-Brücken zu Leu244 mit Abständen von 3.47 Å und 3.04 Å. Außerdem wird eine Wasserstoffbrücke zu einem Wassermolekül im Abstand von 2.94 Å geformt (Abbildung 113, links).

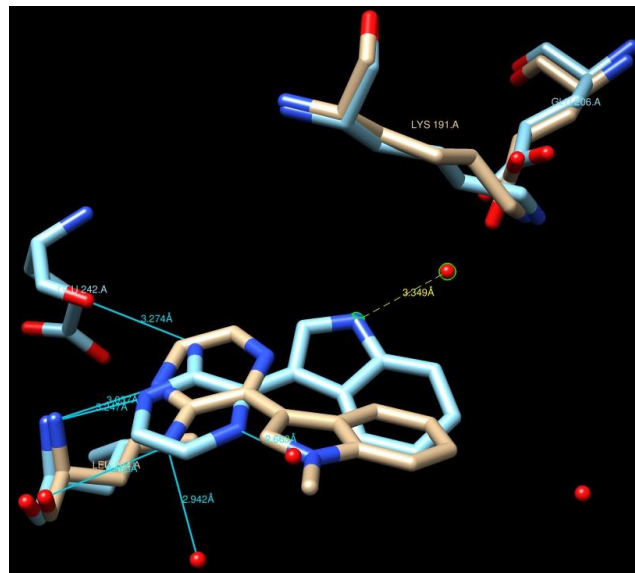
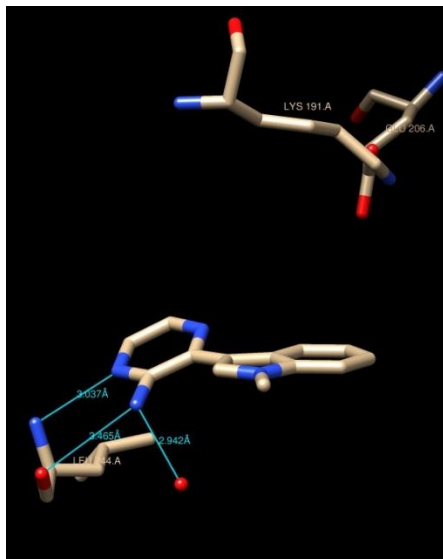


Abbildung 113: **97** am aktiven Zentrum der CLK1 (links); Vergleich von **97** (beige) und **96** (hellblau) am aktiven Zentrum der CLK1 (rechts)

Die räumliche Anordnung von **97** und **96** am aktiven Zentrum wird durch den zusätzlichen Methyl Substituenten am Indol-Stickstoff maßgeblich beeinflusst, wie Abbildung 113 (rechts) zeigt.

Ein weiteres Aminopyrazin stellte **113** dar. Dieses unterscheidet sich von den soeben genannten Aminopyrazinen **97** und **96** durch eine veränderte Position der Aminogruppe. Dadurch bindet **113** offensichtlich nicht ATP-kompetitiv in der hinge region, sondern bildet zwei Wasserstoffbrückenbindungen von der Aminogruppe einmal zum Stickstoff von Lys191 (2.84 Å) und das andere mal zu einem Wassermolekül mit einem Abstand von 2.77 Å (Abbildung 114). Der Bindungsmodus von **113** entspricht jedoch nicht dem von **KH-CB19**.

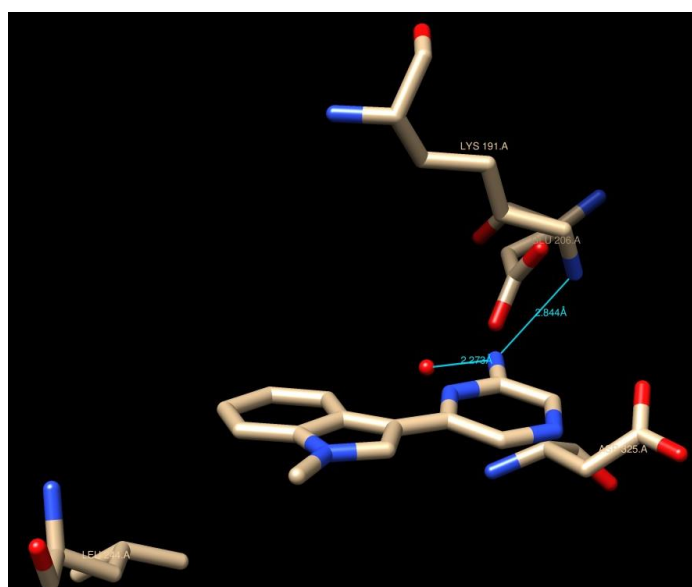


Abbildung 114: Verbindung **113** am aktiven Zentrum der CLK1

4.3.4 Aminopyrimidine Typ 3

Das 2-Aminopyrimidylindol **8** weist einerseits eine 6,7-Dichlorindol-Partialstruktur, andererseits aber keinen N-Methyl Substituenten am Indol-Stickstoff auf. Die Co-Kristallstruktur (Abbildung 115, rechts) zeigt, dass **8** einen völlig anderen Bindungsmodus als **KH-CB19** hat. Der hier vorliegende Amino-Heteroaromat hat im Vergleich zu **KH-CB19** offensichtlich ein anderes Donor/Akzeptor-Muster. In diesem Fall liegt **8** um ca. 180° gedreht in der Bindungstasche und die Aminopyrimidin-Partialstruktur bindet trotz der vorhandenen Chlor-Substituenten ATP-kompetitiv in der hinge region (Abbildung 115, links).

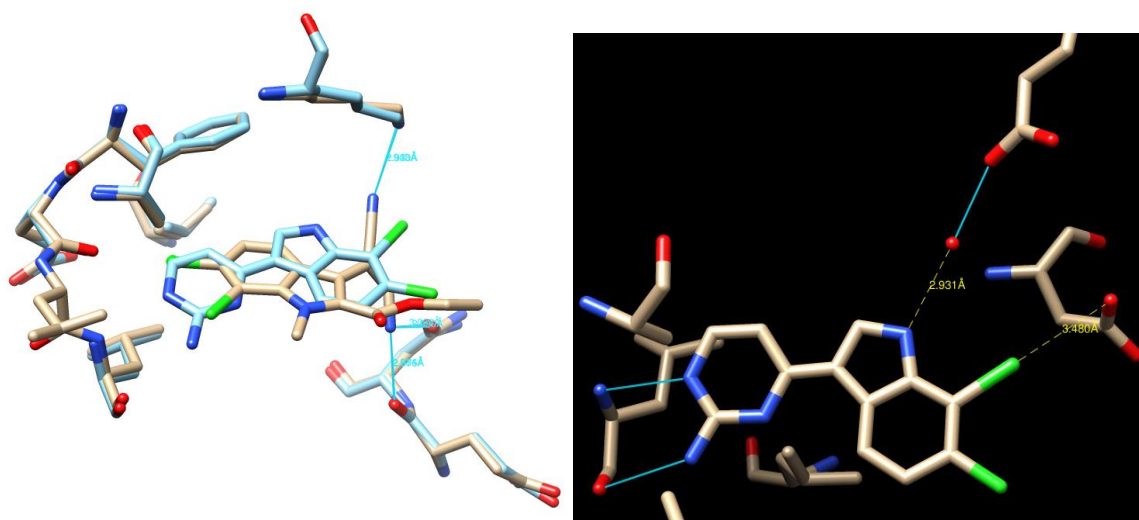


Abbildung 115: KH-CB19 (beige) und **8** (hellblau) am aktiven Zentrum der CLK1 (links, Protein dargestellt); Wechselwirkungen von **8** am aktiven Zentrum der CLK1 (rechts; Protein dargestellt)

Die Aminogruppe bildet eine H-Brücke zum Sauerstoff von Leu244 mit einem Abstand von 3.318 Å und der Pyrimidin-Stickstoff eine H-Brücke zum Stickstoff von Leu244 mit einem Abstand von 3.082 Å. Außerdem bindet die freie NH-Funktion des Indols ein Wassermolekül mit einem Abstand von 2.931 Å, das durch eine Wasserstoffbrückenbindung von Glu206 fixiert ist (Abbildung 115, rechts). In der Co-Kristallstruktur ist ferner erkennbar, dass der Chlor-Substituent an C-7 einen Abstand von 3.480 Å zu Asp325 hat.

Bei der Verbindung **3** fehlen im Vergleich zu **8** die beiden Chlor-Substituenten. Dafür wurde ein Methyl-Substituent am Indol-Stickstoff eingebracht. Dies hat zur Folge, dass die Indol-Partialstruktur von **3** um 180° gedreht im Vergleich zu **8** in der Bindungstasche liegt. Die Aminopyrimidin-Partialstruktur von **3** bindet ATP-mimetisch und vergleichbar mit **8** in der hinge region, jedoch mit relativ großen Abständen. Der Pyrimidin-Stickstoff zeigt Richtung Stickstoff von Leu244 mit einem Abstand von 3.523 Å. Der Abstand der Aminogruppe zum Stickstoff von Leu244 beträgt 3.625 Å und zum Sauerstoff von Leu244 3.506 Å (Abbildung 116).

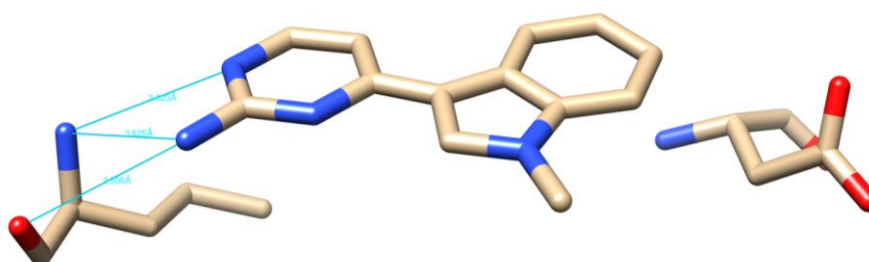


Abbildung 116: Verbindung **3** am aktiven Zentrum der CLK1 (Protein nur ansatzweise dargestellt)

Die beschriebene Konformationsänderung und die annähernd gleichen Bindungsmodi der Aminopyrimidin-Strukturen können bei einer Überlagerung von **3** und **8** gut erkannt werden (Abbildung 117).

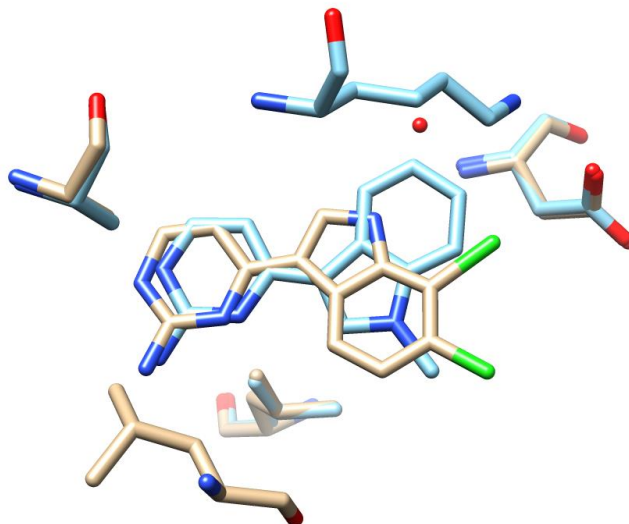


Abbildung 117: **3** (hellblau) und **8** (beige) am aktiven Zentrum der CLK1

Wie bereits in Kapitel 3.1.2 geschildert, zeigte sich bei einer Überlagerung von **3** und **KH-CB19**, dass **KH-CB19** über eine Chlorbrücke und **3** über Wasserstoffbrückenbindungen – klassischer ATP-kompetitiver Bindungsmodus – in der hinge region bindet (Abbildung 118). Der Nitril-Stickstoff von **KH-CB19**, der mit Lys191 wechselwirkt, lässt sich jedoch keinem entsprechenden Akzeptor in **3** zuordnen. Um den fehlenden Akzeptor zu imitieren wurde an Position 6 des Indols ein zusätzlicher Stickstoff eingeführt.

Spannend wäre es, den Bindungsmodus des auf Basis von Modellierungstudien designten 6-Azaindol-Analogons **27** zu analysieren. Leider lagen bis zum Ende dieser Arbeit keine Co-Kristallstrukturen dieser Verbindung vor, weshalb die Überprüfung des Bindungsmodus noch aussteht.

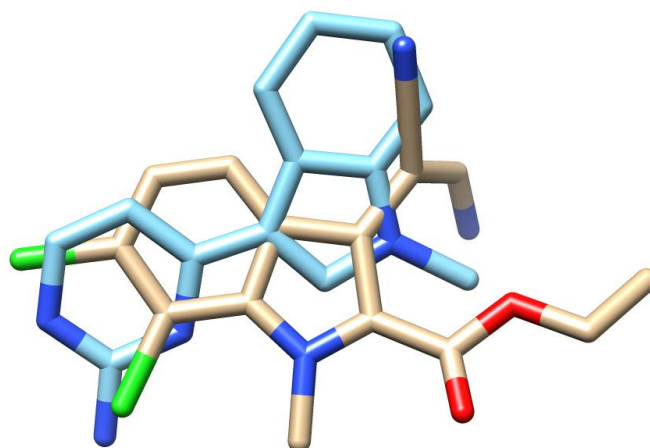


Abbildung 118: Überlagerung von **KH-CB19** (beige) und **3** (hellblau) am aktiven Zentrum der CLK1 (Protein nicht dargestellt)

Ein weiteres, in dieser Arbeit, dargestellte 2-Aminopyrimidylindol war Verbindung **7**. Es besitzt einen Indol-Grundkörper ohne 6,7-Dichlorindol-Muster und ohne N-Methyl Substituent. Die folgende Kristallstruktur (Abbildung 119) lässt drei Wasserstoffbrückenbindungen zwischen **7** und CLK1 erkennen. Der Abstand der Aminogruppe zum Stickstoff von Asp325 beträgt 3.26 Å und zum Sauerstoff von Glu206 2.85 Å. Der Pyrimidin-Stickstoff bildet eine weitere H-Brücke zum Stickstoff von Lys 191 mit einem Abstand von 3.06 Å aus.

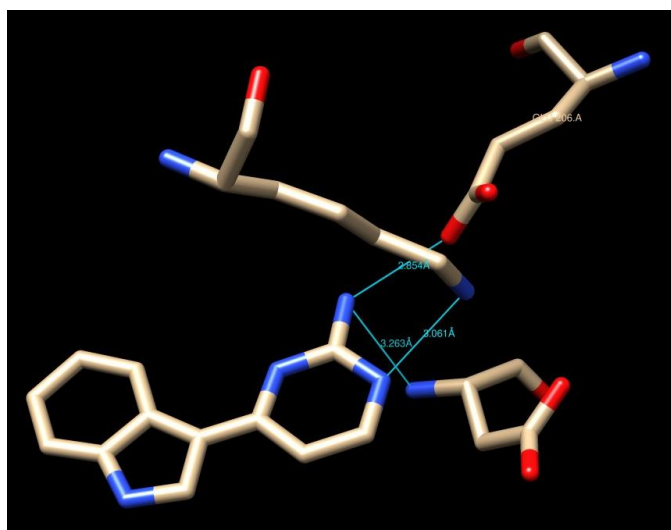


Abbildung 119: **7** am aktiven Zentrum der CLK1 (Protein nur ansatzweise dargestellt)

Der Vergleich der Co-Kristallstrukturen von **3** mit **7** ergab, dass die N-Methylierung am Indol-Stickstoff den Bindungsmodus maßgeblich beeinflusst. So zeigte die N-methylierte Verbindung **3** einen um 180 ° gedrehte Ausrichtung in der Bindungstasche im Vergleich zum Indol mit freier NH-Funktion **7** (Abbildung 120). Der veränderte Bindungsmodus hatte jedoch keinen Einfluss auf die inhibitorische Aktivität der Verbindungen (siehe Kapitel 4.4).

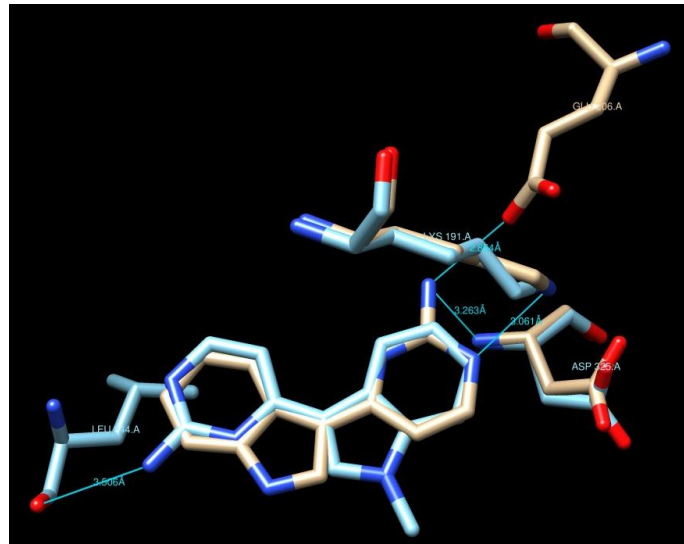


Abbildung 120: Überlagerung von **7** (beige) und **3** (hellblau) am aktiven Zentrum der CLK1 (Protein dargestellt)

Die Verbindung **33** besitzt im Vergleich zu **3** eine zusätzliche Aminogruppe im Amino-Heterocyclus. Dieses 2,4-Diaminopyrimidylindol **33** weist einen ATP-kompetitiven Bindungsmodus mit mehreren H-Brücken auf (Abbildung 121). Beide Aminogruppen bilden jeweils 2 Wasserstoffbrückenbindungen aus. Die eine bindet mit einem Abstand von 2.90 Å zu Glu242 und zu einem Wassermolekül. Die zweite Aminogruppe zeigt eine H-Brücken zum Sauerstoff von Leu244 mit 2.96 Å Abstand und eine H-Brücke zu einem weiteren Wassermolekül. Einer der Pyrimidin-Stickstoffe bildet eine H-Brücke zum Stickstoff von Leu244 mit 3.17 Å aus; der andere bindet zu einem Wassermolekül. Die Indol-Partialstruktur zeigt indes keine Wechselwirkung mit Aminosäuren der CLK1 auf.

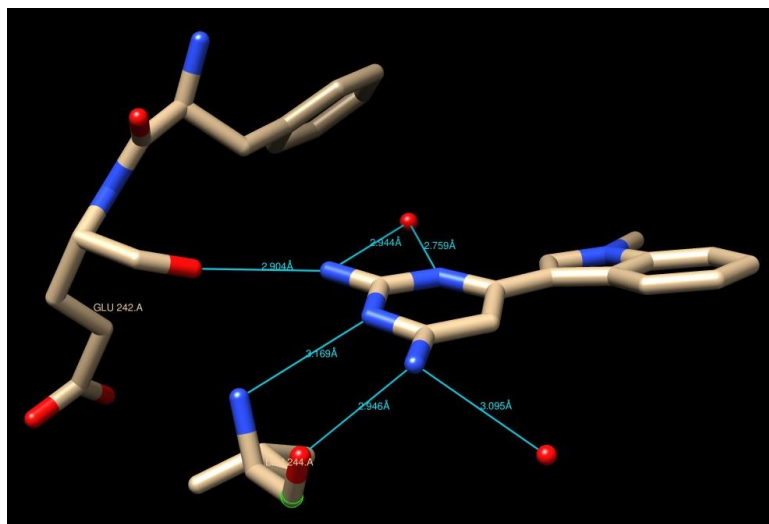


Abbildung 121: **33** am aktiven Zentrum der CLK1 (Protein nur ansatzweise dargestellt)

4.3.5 Aminopyridin

Das Aminopyridin **104** zeigt, wie in Abbildung 122 erkennbar, annähernd die gleiche räumliche Ausrichtung wie das Aminopyrimidin **111**. Der Abstand vom Pyridin-Stickstoff zum Stickstoff von Lys191 beträgt 2.79 Å. Die Aminogruppe bildet, ähnlich wie das Enaminonitril von **KH-CB19**, zwei H-Brücken zum Sauerstoff von Glu292 (3.26 Å) und zum Sauerstoff von Asn293 (3.26 Å) (Abbildung 123). Der Abstand zum Enzym war jedoch beim Aminopyridin **104** etwas länger als bei **KH-CB19**. Die Chlorbrücke vom Chlor-Substituent an C-6 mit dem Sauerstoff von Glu242 in der hinge region war für **104** mit einem Abstand von 2.925 Å ebenso wie bei **KH-CB19** und **111** vorhanden.

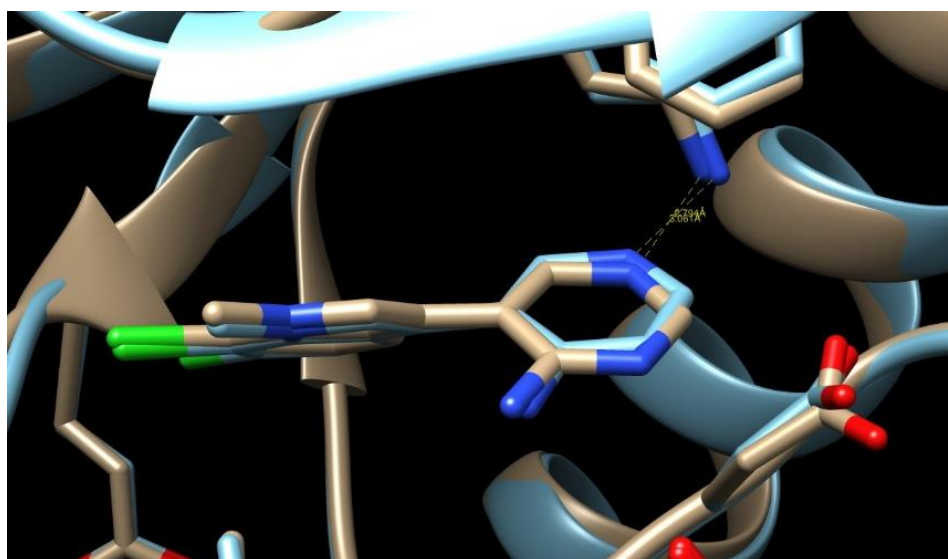


Abbildung 122: Überlagerung von **104** (hellblau) und **111** (beige) am aktiven Zentrum der CLK1

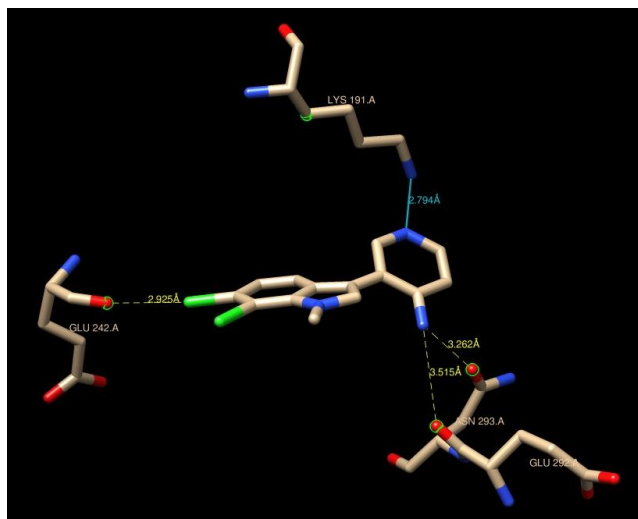


Abbildung 123: Wechselwirkungen von **104** am aktiven Zentrum der CLK1 (Protein dargestellt)

4.3.6 Aminoisoxazole

Im Folgenden werden die Co-Kristallstrukturen der Verbindungen mit fünfgliedrigen Amino-Heteroaromaten vorgestellt.

Das Aminoisoxazol **41** zeigt eine Chlorbrücke vom Chlor-Substituenten an C-6 mit einem Abstand von 2.92 Å zum Sauerstoff von Glu242. Außerdem lässt sich eine Wechselwirkung der Aminogruppe zu Lys191 und zu Asp325 (2.86 Å) nachweisen (Abbildung 124).

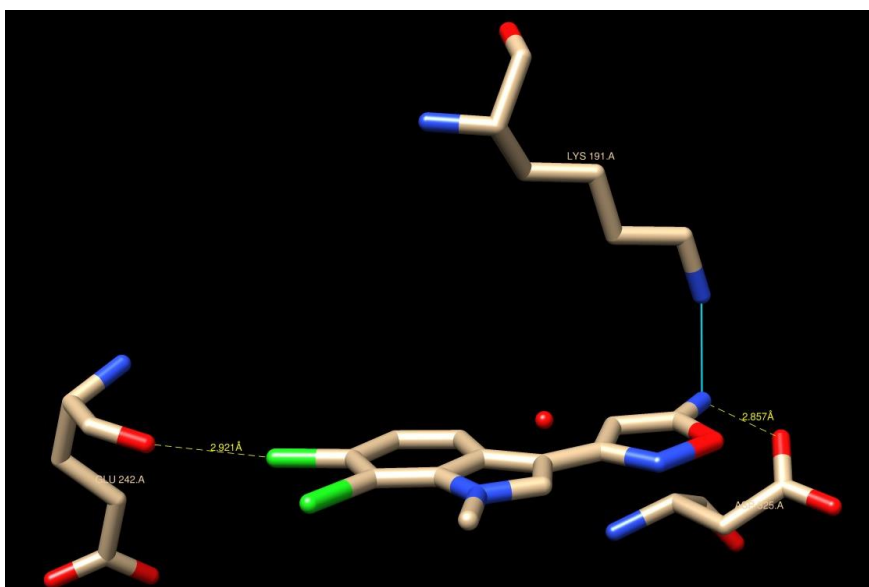


Abbildung 124: Wechselwirkungen des Aminoisoxazols **41** am aktiven Zentrum der CLK1

Das entsprechende Analogon ohne 6,7-Dichlorindol-Partialstruktur stellt Verbindung **40** dar. Aufgrund der fehlenden Chlor-Substituenten weist das Aminoisoxazol **40** keine Wechselwirkungen in der hinge region auf und zeigt deshalb eine leicht veränderte Ausrichtung in der Bindungstasche. Der Isoxazol-Sauerstoff bildet hierbei eine H-Brücke zum Stickstoff von Lys191 mit einem Abstand von 3.49 Å. Eine weitere Wasserstoffbrückenbindung kann von der Aminogruppe zu Glu206 nachgewiesen werden (Abbildung 125).

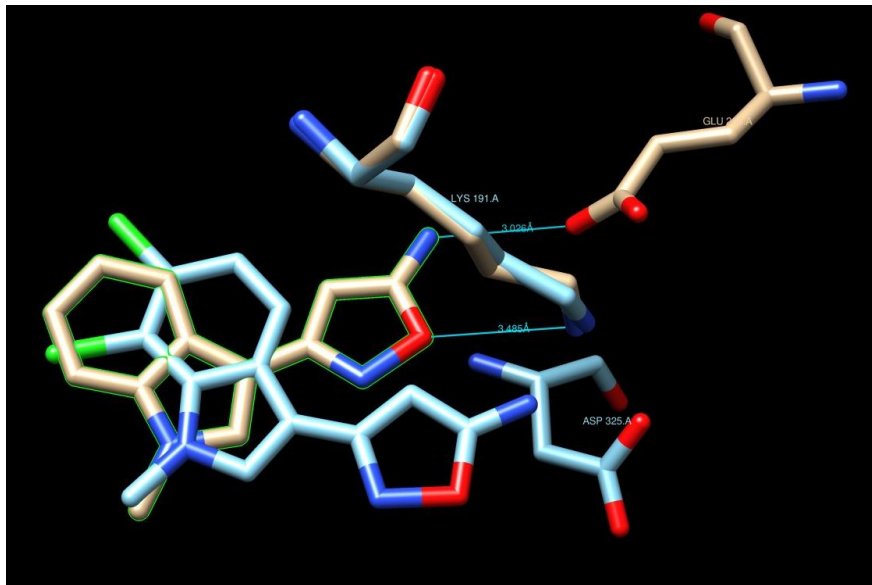


Abbildung 125: Überlagerung von **40** (beige) und **41** (hellblau) am aktiven Zentrum der CLK1

Das Aminoisoxazol **43** ist das Regioisomer der soeben beschriebenen Aminoisoxazole. Dieses zeigt, ebenso wie **41**, eine Chlorbrücke vom Chlor-Substituent an Position 6 zum Sauerstoff von Glu242 mit einem Abstand von 2.80 Å (gelbe Linie; Abbildung 126). Der regioisomere Aminoisoxazol-Ring weist jedoch andere Wechselwirkungen in der Bindungstasche auf.

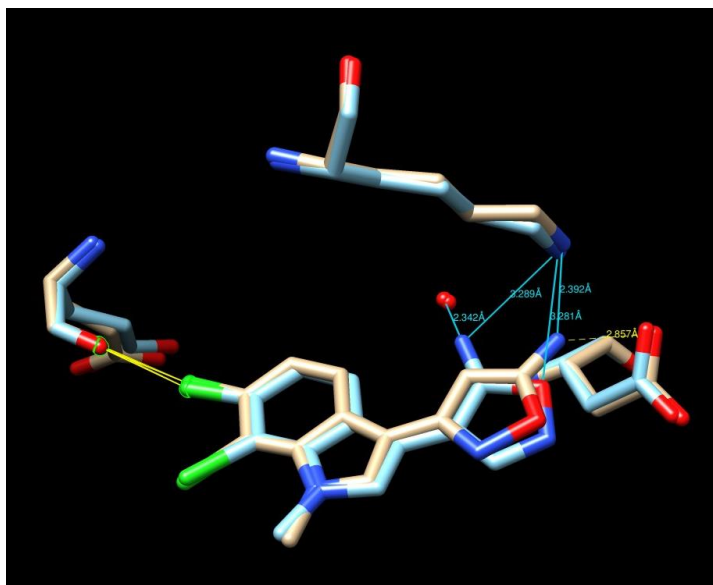


Abbildung 126: Überlagerung von **41** (beige) und **43** (hellblau) am aktiven Zentrum der CLK1

4.3.7 Aminotriazol

Die räumliche Orientierung des Aminotriazols **63** kann durch folgende Wechselwirkungen beschrieben werden. Ein Triazol-Stickstoff bildet dabei eine H-Brücke zum Stickstoff von Leu244 (3.14 Å) und eine weitere zu Glu242 (3.68 Å) in der hinge region. Ein anderer Triazol-Stickstoff bindet über eine H-Brücke mit dem Sauerstoff von Glu242 mit einem Abstand von 2.82 Å. Weitere Wechselwirkungen außerhalb der hinge region, wie zu Lys191 oder zu Glu206 konnten für das Aminotriazol **63** nicht nachgewiesen werden. Abbildung 127 zeigt, dass das 2-Aminopyrimidylindol **3** und das Aminotriazolylindol **63** annähernd gleiche Positionen in der Bindungstasche einnehmen.

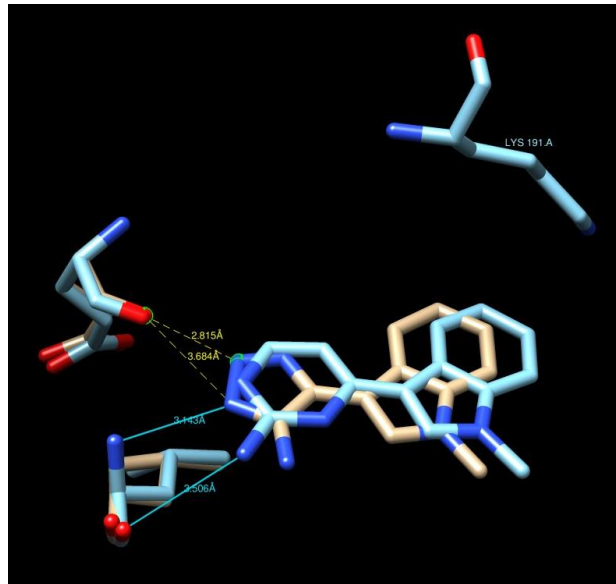


Abbildung 127: Überlagerung von **63** (beige) und **3** (hellblau) am aktiven Zentrum der CLK1

4.4 Testung auf Kinase-inhibitorische und antivirale Aktivität am Leibniz-Institut für molekulare Pharmakologie (FMP) und am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie (MPI) in Berlin

Zur Untersuchung der Replikation von Chikungunya-Viren wurden HEK293 Zellen (human embryonic kidney cells) auf 384 Well-Platten mit den Testsubstanzen in acht verschiedenen Verdünnungen behandelt. Die Zellen wurden nach 2 h mit 3.5×10^4 Plaque-bildenden Einheiten Chikungunya-Viren pro Well infiziert. Nach 18 Stunden Inkubationszeit wurde der Prozentsatz der infizierten zu nicht-infizierten Zellen durch Anfärben des Zellkerns mittels Hoechst-Farbstoff quantifiziert. Anhand der Ergebnisse acht verschiedener Verdünnungen wurden Dosis-Wirkungs-Kurven mithilfe der Software R und dem drc Paket generiert. Daraus wurden die entsprechenden IC_{50} -Werte bestimmt.

Die CLK1-inhibitorischen Eigenschaften der Zielverbindungen wurden durch einen Mobility Shift Assay bestimmt. Dazu wird ein Fluoreszenz-gelabeltes Substratpeptid mit einer Netto-Ladung von +2 bis -2 verwendet. Dieses wird mit dem Enzym inkubiert, wodurch sich die Netto-Ladung des Peptids aufgrund von Phosphorylierungs- bzw. Dephosphorylierungsvorgängen verändert. Die unterschiedliche Ladung des Peptids resultiert in einer unterschiedlichen Wanderungsgeschwindigkeit bei der nachfolgenden Elektrophorese. Bei IC_{50} -Bestimmungen werden die Substanzen in DMSO vorverdünnt und dann zur Reaktionslösung zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde im Mobility Shift Assay mit dem Perkin Elmer LabChip Gerät analysiert. Substrat (nicht umgesetztes Peptid) und Produkt (umgesetztes Peptid) der enzymatischen Reaktion ergeben jeweils einen Peak im Chromatogramm; die Höhe bzw. die Fläche der Peaks korreliert mit der Menge an Substrat bzw. Produkt. Der Quotient aus den zwei Readouts ergibt den ermittelten Wert für die Testsubstanz.

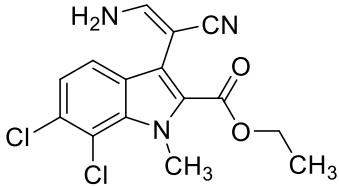
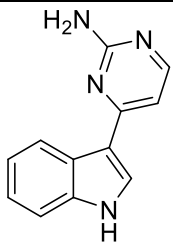
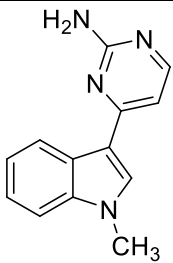
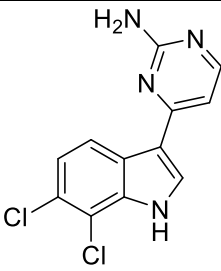
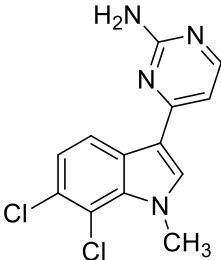
Auf jeder Platte sind 16 Proben mit Enzym (100% Kontrolle) und 16 Proben ohne Enzym (0% Kontrolle) vorhanden. Anhand der Referenzwerte, berechnet aus den Medianen dieser Kontrollproben, werden auf jeder Messplatte die Messwerte normalisiert (% Activity).

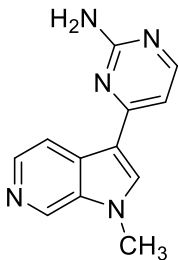
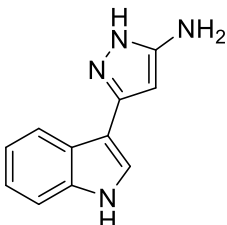
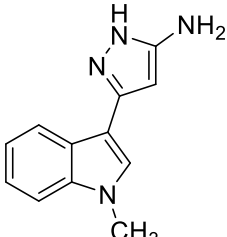
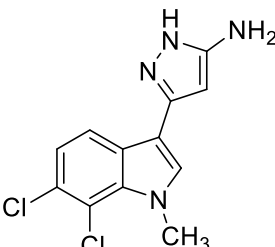
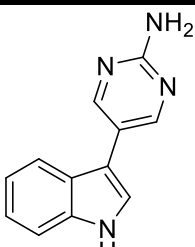
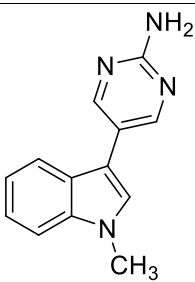
4.4.1 Testergebnisse

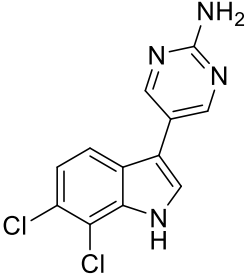
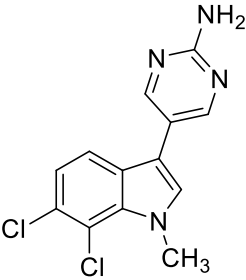
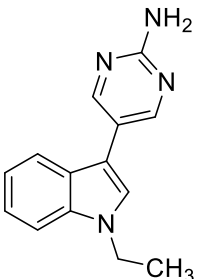
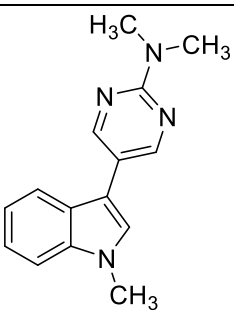
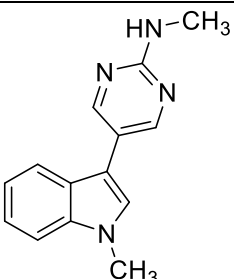
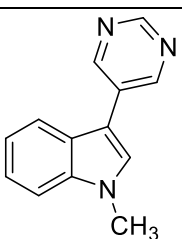
In Tabelle 13 sind die Testergebnisse aller Zielverbindungen aufgelistet. Die ermittelten IC_{50} -Werte der Chikungunya-Virus Replikation (CHIKV) und die Kinase-inhibitorische Aktivität (CLK1) werden in Mikromol pro Liter [μM] angegeben. Die IC_{50} -Werte, die keinen sigmoidalen Kurvenverlauf, einen niedrigeren IC_{50} -Wert als die kleinste gemessene Konzentration, eine Aktivitätsdifferenz kleiner als 25 % oder einen höheren IC_{50} -Wert als die gemessene Konzentration aufwiesen, wurden in Klammern gesetzt bzw. mit Strich (---) gekennzeichnet.

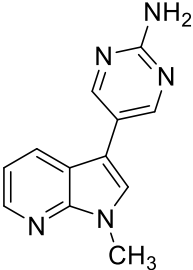
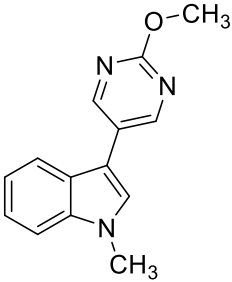
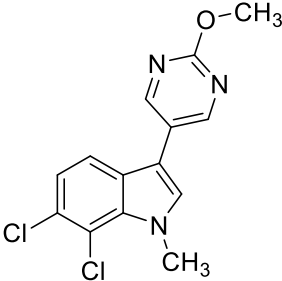
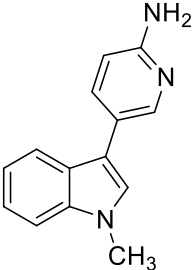
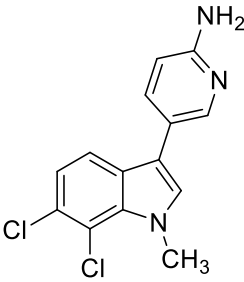
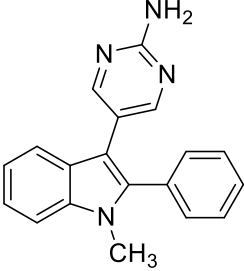
Die entsprechenden Werte wurden durch Extrapolation berechnet und müssen deshalb unter Vorbehalt bewertet werden. Einige Verbindungen wurden leider nicht gemessen, dies ist mit n. g. (nicht getestet) angegeben. Ergebnisse von Mehrfachmessungen sind durch Schrägstriche getrennt.

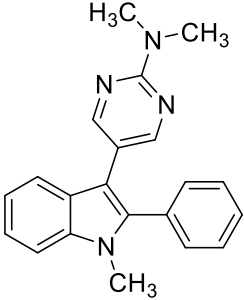
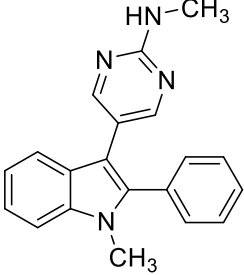
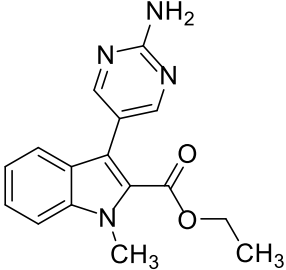
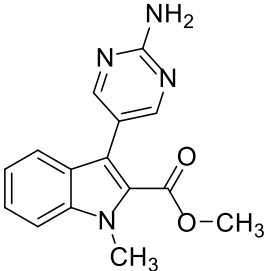
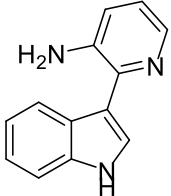
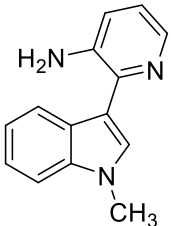
Tabelle 13: Testergebnisse CHIK-Virus Replikation und CLK1

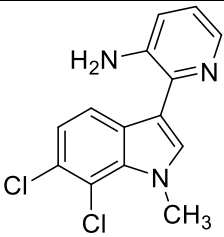
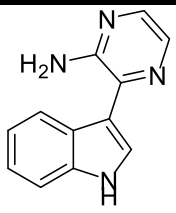
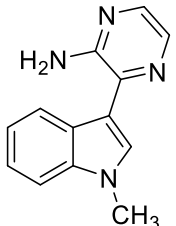
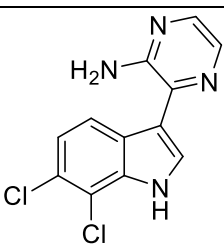
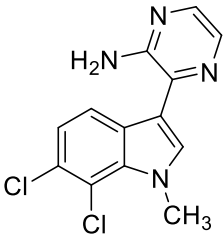
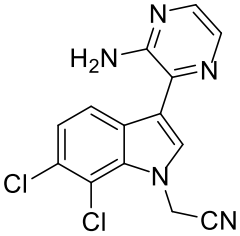
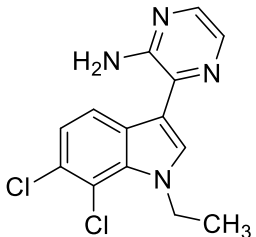
Substanz	Strukturformel	IC ₅₀ -CHIKV [μM]	IC ₅₀ -CLK1 [μM]
KH-CB19		3.4	0.020 ± 0.006
7		(0.47)/ (1.6 ± 0.50)	0.63/ 0.29
3		15/ 1.3	0.66
8		3.5 ± 0.1/ 8.2 ± 10	0.32
4		12 ± 25/ (41 ± 2)	0.66

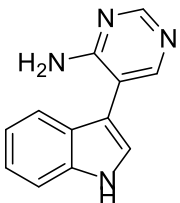
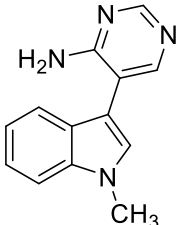
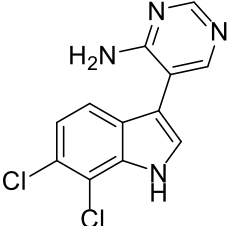
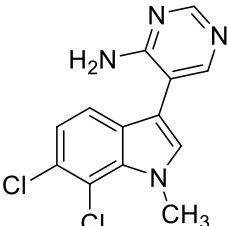
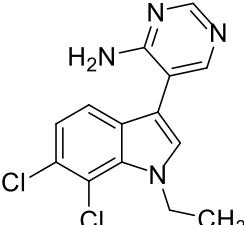
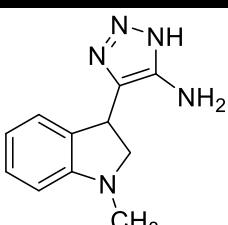
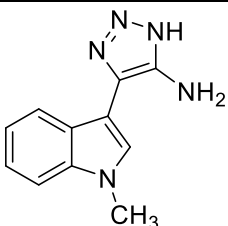
27		n. g.	(0.22) act. diff. < 25 %
57		(2.2 ± 0.50)	2.9
58		(0.27)	3.6 ± 0.54
59		5.4	8.3 ± 0.19
75		(1.1 ± 0.42)/ (9.6)	12
85		(3.2 ± 0.58)/ (2.9)/ (0.62)	17/ 9.7

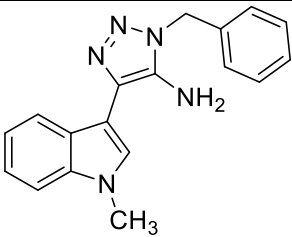
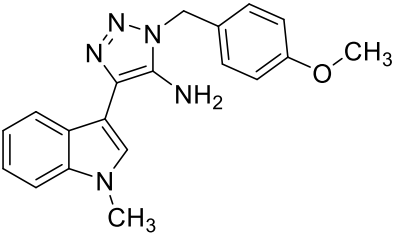
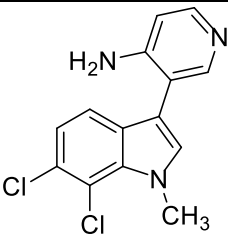
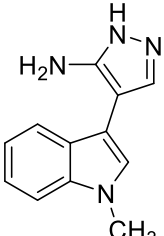
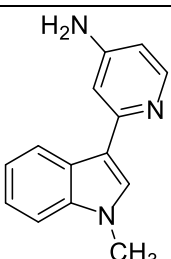
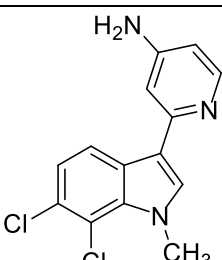
89		(0.57 ± 15)	0.48
92		n. g.	act. diff. < 25 %
138		(5.1 ± 0.82)	14
139		(2.9 ± 0.40)	$IC_{50} > C_{max}$
140		(4.0 ± 0.80)	13
116		(0.25)	$IC_{50} > C_{max}$

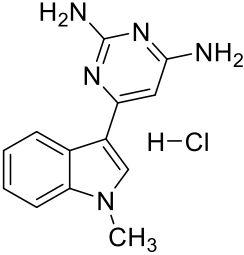
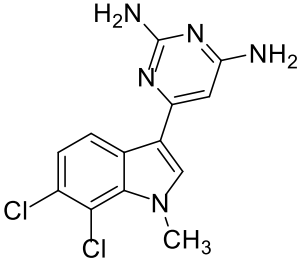
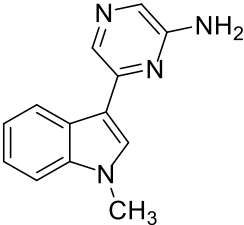
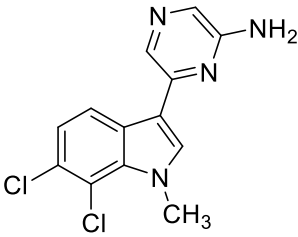
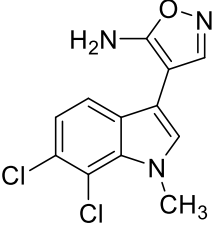
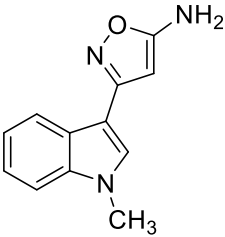
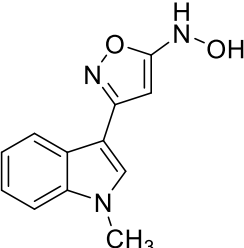
123		(3.5 ± 0.034)	6.8
117		(0.25)	act. diff. < 25 %
118		(0.094)	act. diff. < 25 %
119		---	$IC_{50} > C_{max}$
120		3.1 ± 0.1	2.4
126		4.9 ± 17	1.4

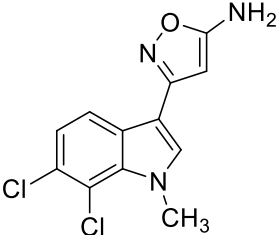
141		$IC_{50} > C_{max}$	act. diff. < 25 %
142		$IC_{50} > C_{max}$	2.5
135		(2.3)	4.6
130		(0.013)	5.4
93		---	act. diff. < 25 %
94		$(0.063 \pm 314)/$ (12 ± 1.5)	act. diff. < 25 %

95		3.1/ 31 ± 4	act. diff. < 25 %
96		---	8.9 ± 1.9
97		(0.46)	4.6 ± 0.52
98		n. g.	1
99		(4.1 ± 3.7)	0.85 ± 0.18
101		---	act. diff. < 25 %
103		13	2.7

108		n. g.	4.8
109		---	19
110		n. g.	0.76
111		9.9 ± 1.2	0.63
112		15 ± 0.4	0.11
64		---	act. diff. < 25 %
63		(1.0)	7.7

62		(2.2 ± 0.4)	---
66		(0.004) ; $IC_{50} < C_{min}$	$IC_{50} > C_{max}$
104		2.0 ± 0.023	2.3 ± 0.17
60		1.3 ± 0.15	8.4 ± 1.3
105		11	$IC_{50} > C_{max}$
106		0.48	---

161		14	1.8
107		0.45 ± 0.001	8.2 ± 17
113		(0.79)	9
114		(0.002) ; $IC_{50} < C_{min}$	0.89
43		$IC_{50} > C_{max}$	1.2
40		n. g.	16
44		(0.017)	27

41		(1.9)	0.89
----	---	-------	------

4.4.2 Diskussion der Testergebnisse

Eine Korrelation zwischen der Potenz bzgl. CLK1-Hemmung und der antiviralen Potenz konnte aus den vorliegenden Daten nicht sicher nachgewiesen werden, weshalb die Testergebnisse unabhängig voneinander betrachtet werden müssen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zahlreiche neue Substanzen hergestellt, die eine signifikante Hemmung der CLK1 aufweisen. In sehr vielen Fällen wurden dabei von einem Grundmuster „Indol mit Amino-Heteroaromat an C-3“ systematisch folgende Variationen durchgeführt: Indol-Stickstoff entweder unsubstituiert oder methyliert, sowie Positionen C-6 und C-7 des Indols entweder unsubstituiert oder beide chloriert. Dabei erwiesen sich vor allem die chlorierten Verbindungen (meist mit IC_{50} -Werten unter $1\ \mu M$) als besonders aktiv. Diese zeigten bis auf wenige Ausnahmen einen niedrigeren IC_{50} -Wert als die nicht chlorierten Analoga. Erst gegen Ende des Projekts, als eine signifikante Zahl von gelungenen Co-Kristallisationen von Inhibitoren aus dieser Arbeit vorlag, trat ein Problem bzgl. der Interpretation der Testergebnisse zutage. Für die Erstellung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen dürfen natürlich nur Verbindungen mit gleichem Bindungsmodus im aktiven Zentrum des Enzyms verglichen werden. Allerdings zeigten chlorierte und nicht chlorierte Verbindungen häufig (aber leider nicht immer!) völlig unterschiedliche Bindungsmodi (siehe Kapitel 4.3). So zeigte z. B. Verbindung **109**, trotz fehlender Chlor-Substituenten einen annähernd gleichen Bindungsmodus wie die Dichlorindole **KH-CB19** und **111** (Abbildung 109). Die CLK1-Testung ergab für **109** einen IC_{50} -Wert von $19\ \mu M$, wohingegen die entsprechende dichlorierte Verbindung **111** einen IC_{50} -Wert von $0.63\ \mu M$ und **KH-CB19** einen IC_{50} -Wert von $0.020\ \mu M$ hatte. Die höhere Aktivität von **111** und **KH-CB19** im Vergleich zur nicht chlorierten Verbindung **109** lässt sich aufgrund der zusätzlichen Chlorbrücke und dem damit atypischen Bindungsmodus erklären (Abbildung 107). Ebenso wiesen die Verbindungen **112**, **110** und **104** den gleichen Bindungsmodus wie **KH-CB19** auf. Jedoch hatten diese eine schwächere inhibitorische Aktivität von $0.11\ \mu M$, $0.76\ \mu M$ bzw. $2.0\ \mu M$. Dies lässt sich vermutlich durch sterische und elektronische Unterschiede zwischen dem Aminopyridin- bzw. dem Aminopyrimidin-Resten und dem Enaminonitril von **KH-CB19** begründen. Der Substituent am Indol-Stickstoff hatte in der genannten Reihe jedoch nur einen minimalen Einfluss auf die IC_{50} -Werte.

Der Einfluss verschiedener Substituenten an C-3 des Indol-Grundkörpers ist ebenfalls schwer zu bewerten. Der Bindungsmodus der Verbindung wird einerseits durch die Chlor-Substituenten und andererseits durch den Rest an C-3 bestimmt. Die chlorierten Verbindungen zeigten bis auf eine Ausnahme (**8**) den atypischen Bindungsmodus mit einer Chlorbrücke im aktiven Zentrum. Bei den nicht chlorierten Verbindungen konnte jedoch kein einheitlicher Bindungsmodus gezeigt werden. Ein Vergleich der IC_{50} -Werte erschien daher nicht sinnvoll.

Abschließend lässt sich festhalten, dass eine Reihe hochaktiver CLK1-Inhibitoren (meist mit IC_{50} -Werten unter 1 μM) in dieser Arbeit dargestellt werden konnten. Diese zeigten meist die von **KH-CB19** bekannte 6,7-Dichlorindol-Partialstruktur und bildeten damit die atypische Chlorbrücke im aktiven Zentrum der Kinase aus. Eindeutige Aussagen zum Einfluss der N-Indol-Substituenten und der verschiedenen Reste an C-3 auf die inhibitorische Aktivität konnten leider nicht getroffen werden, weil hierfür die Zahl an objektiv vergleichbaren Inhibitoren mit (mittels Kristallstruktur nachgewiesenem) identischem Bindungsmodus zu klein war.

Die Experimente zur Virusreplikation sind sehr aufwändig und schwierig durchzuführen, weshalb nur für eine überschaubare Zahl von Inhibitoren sigmoidale Verläufe der Dosis-Aktivitäts-Beziehungen erhalten wurden. Aufgrund der geringen Zahl an validen Werten gestaltete sich die Interpretation der Testergebnisse in Bezug auf CHIKV-Inhibition äußerst schwierig. Die wenigen verbliebenen IC_{50} -Werte waren im niedrigen einstelligen mikromolaren Bereich, vergleichbar mit der Aktivitäten der Leitstruktur **KH-CB19** ($IC_{50}=3.4 \mu M$). Mit einem sigmoidalen Kurvenverlauf und einem IC_{50} -Wert von 0.45 μM bzw. 0.48 μM waren die Verbindungen **107** und **106** die aktivsten in Bezug auf CHIKV-Inhibition. Das Aufstellen eindeutiger Struktur-Aktivitäts-Beziehungen war jedoch aufgrund vieler zweifelhafter Werte leider nicht möglich.

Wegen der lückenhaften Erkenntnisse zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen bzgl. CHIKV-Inhibition lässt sich auch noch keine klare Aussage treffen, ob die CLK1-inhibitorische Potenz der Verbindungen tatsächlich mit ihrer antiviralen Aktivität korreliert. Die vorliegenden Daten lassen eine solche Korrelation sogar als eher unwahrscheinlich erscheinen.

5 Zusammenfassung

In einem vorangegangenen Projekt war von Dr. Kilian Huber in unserer Arbeitsgruppe **KH-CB19** als potenter und äußerst selektiver Inhibitor der Proteinkinase CLK1 entwickelt worden. Die Verbindung zeigt einen einzigartigen Bindungsmodus. **KH-CB19** bindet in der hinge region über eine Chlorbrücke an das Protein. Zusätzlich bildet die *E*-konfigurierte Enaminonitril-Partialstruktur ein definiertes Netz von Wasserstoffbrückenbindungen über die Cyanogruppe als Akzeptor und die Aminogruppe als Donator aus.

Besondere Aktualität erhielt dieses Projekt durch die Beobachtung von Forschern um Prof. Dr. Thomas Meyer am MPI für Infektionsbiologie in Berlin, dass die Replikation von Chikungunya und anderen Viren durch Hemmung der CLK1 in den Wirtszellen unterdrückt werden kann.

Das Ziel dieser Arbeit war die Synthese verschiedener Strukturanaloga, die einen ähnlichen Bindungsmodus an CLK1 wie **KH-CB19** aufweisen, bei denen aber das primäre Enaminonitril an C-3 des Indolrings durch stabile bioisostere Heteroaromaten ersetzt ist. Das im wässrigen Milieu instabile Enaminonitril sollte durch hydrolyseunempfindliche Amino-Heteroaromaten ersetzt werden. Außerdem sollte die Konfiguration des Donor/Akzeptor-Musters durch die Rigidisierung im heteroaromatischen Ring eindeutig festgelegt werden. Der vorhandene Bindungsmodus (Abbildung 128) zur CLK1-Kinase sollte trotz Variation der Substituenten erhalten werden.

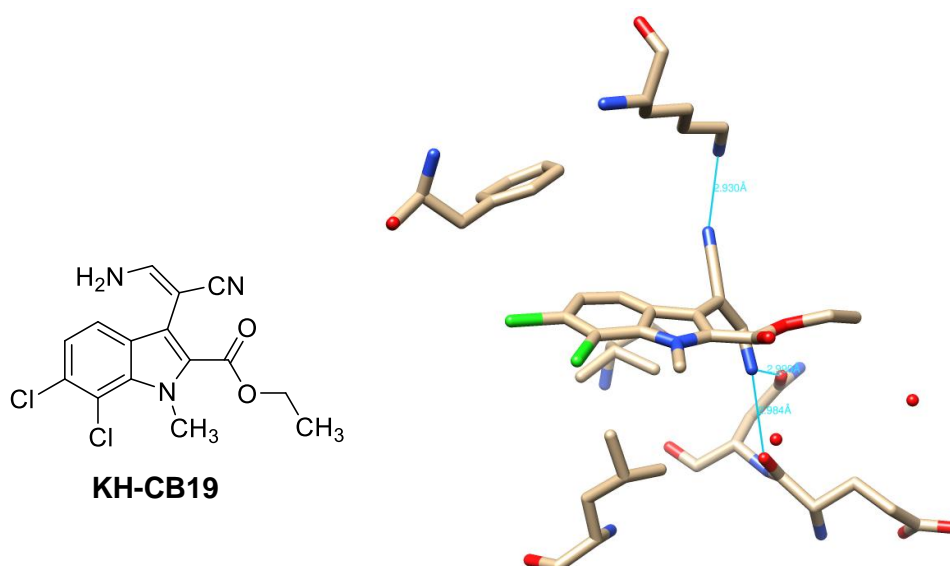


Abbildung 128: **KH-CB19** am aktiven Zentrum der CLK1 mit Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Enaminonitril und den Aminosäuren Lys191, Glu292 und Asn293 der CLK1

Ferner sollte der Einfluss der 6,7-Dichlorindol-Partialstruktur, des Substituenten an C-2 und des Restes am Indol-Stickstoff, wie sie in **KH-CB19** zu finden sind, auf die Hemmung der CLK1 bzw. Chikungunya-Virus Replikation überprüft werden.

Ausgehend von der Leitstruktur **KH-CB19** sollten daher 3-Amino-Heteroarylindole mit folgendem allgemeinen Grundtyp (Abbildung 129) hergestellt werden. Als Heteroaromaten wurden Pyridine, Pyrimidine, Pyrazine sowie diverse N-Heteroaromaten ins Auge gefasst, bei denen eines der Ring-Stickstoffatome die H-Brücken-Akzeptorfunktion des Nitril-Stickstoffs der Leitstruktur **KH-CB19** übernehmen sollte.

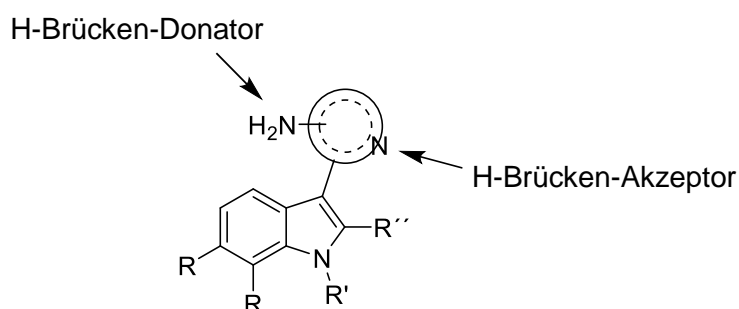


Abbildung 129: Allgemeine Zielstruktur (R=H, Cl; R'=H, CH₃, C₂H₅, CH₂CN; R''=H, COOCH₃, COOC₂H₅, C₆H₅)

Die meisten der Verbindungen wurden, abgeleitet vom 6,7-Dichlorindol-Grundkörper der Leitstruktur **KH-CB19**, mit mehreren verschiedenen Indol-Grundkörpern hergestellt, so dass, wo immer möglich, von jedem Strukturtyp verschiedene Analoga mit den in Abbildung 130 gezeigten Substitutionsmustern am Indol hergestellt wurden.

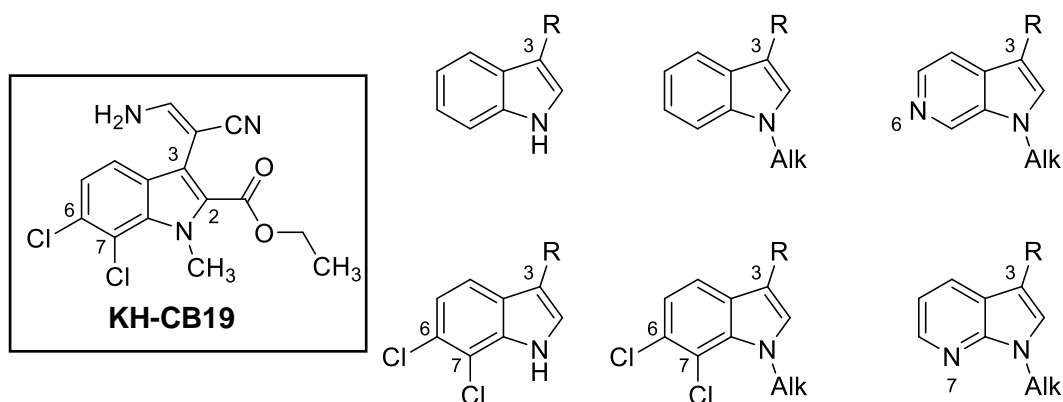


Abbildung 130: Verschiedene bicyclische Grundkörper abgeleitet vom 6,7-Dichlorindol-Grundkörper der Leitstruktur **KH-CB19** (Kasten)

Die Darstellung der geplanten Verbindungen gelang auf zwei unterschiedlichen Syntheserouten. Bei Methode A wurde der Amino-Heterocyclus durch eine *de-novo*-Synthese aufgebaut. Dabei wurde an C-3 von Indolen eine monofunktionelle Gruppe eingeführt, die im nächsten Schritt zu einer bifunktionellen Gruppe umgewandelt wurde. Die Kondensation zum gewünschten Amino-Heteroaromaten gelang durch Umsetzung der erzeugten bifunktionellen Gruppe mit einer weiteren geeigneten bifunktionellen Gruppe.

Aminopyrimidine vom Typ **A** konnten sehr effektiv durch Umsetzung von 3-Acetylindolen mit Brederecks Reagenz bzw. DMF-DMA (in diesem Fall unter simultaner N-Methylierung am Indol) zu entsprechenden Enaminoketonen und nachfolgende Kondensation mit Guanidin erhalten werden (Abbildung 131). Das basierend auf ersten Testergebnissen von Dr. Michael Meyer vorgeschlagene 6-Azaindol **27** wurde nach dem gleichen Syntheseprinzip aus der entsprechenden 3-Acetylverbindung hergestellt (Abbildung 131).

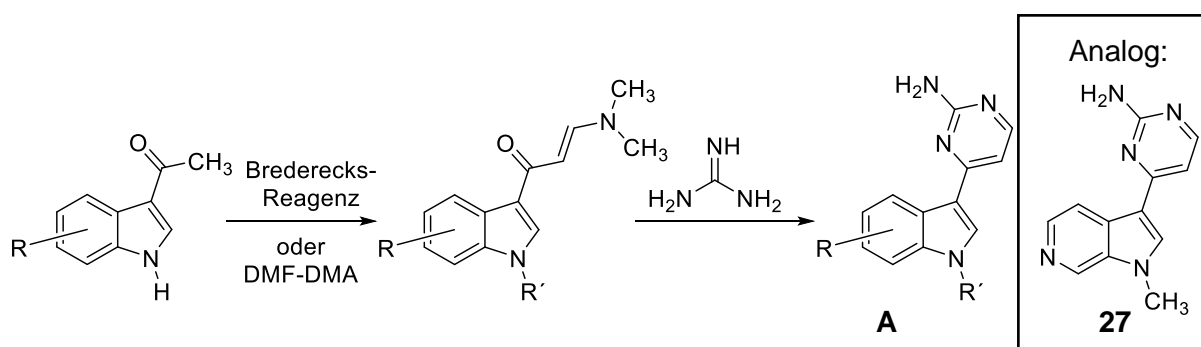


Abbildung 131: Synthese der Aminopyrimidine vom Typ **A**

Diaminopyrimidine vom Typ **B** und **C** konnten durch eine *de-novo*-Synthese trotz zahlreicher Variationen einschlägiger Literaturmethoden nicht aufgebaut werden (Abbildung 132). Weder die in Abbildung 132 gezeigten Cyanoenoether noch die Enaminonitrile ließen sich mit Guanidin zu den Zielverbindungen cyclisieren.

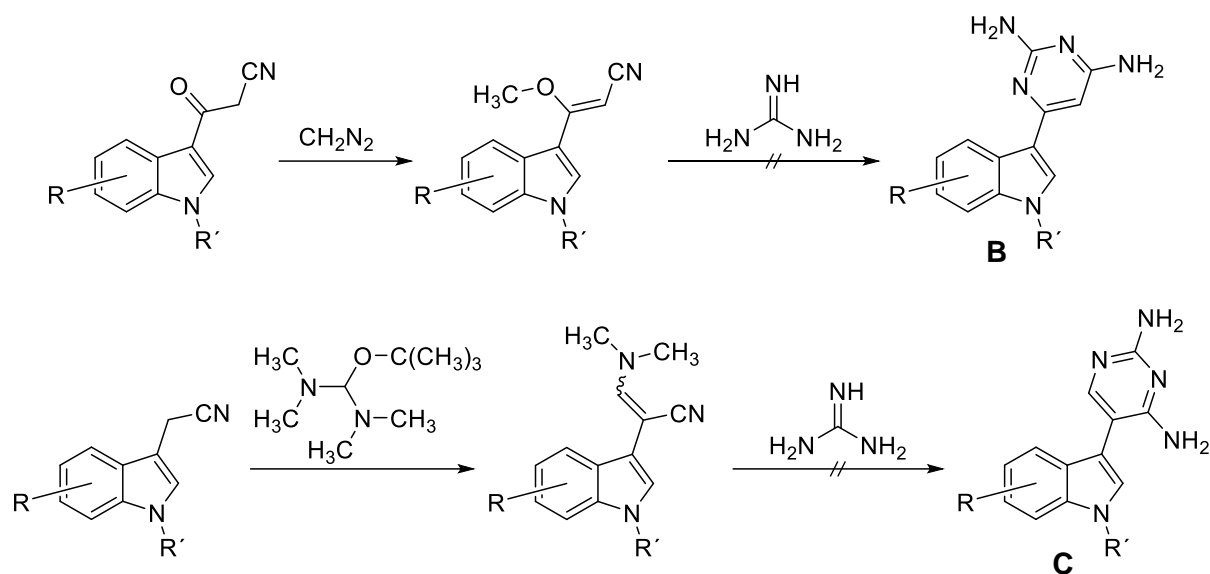


Abbildung 132: Versuche zur Darstellung der Diaminopyrimidine vom Typ **B** und **C**

Die 3-Indolacetonitrile waren aber geeignete Edukte für die *de-novo*-Synthese von Amino-Heterocyclen vom Typ **D**, **G** und **H** (Abbildung 133).

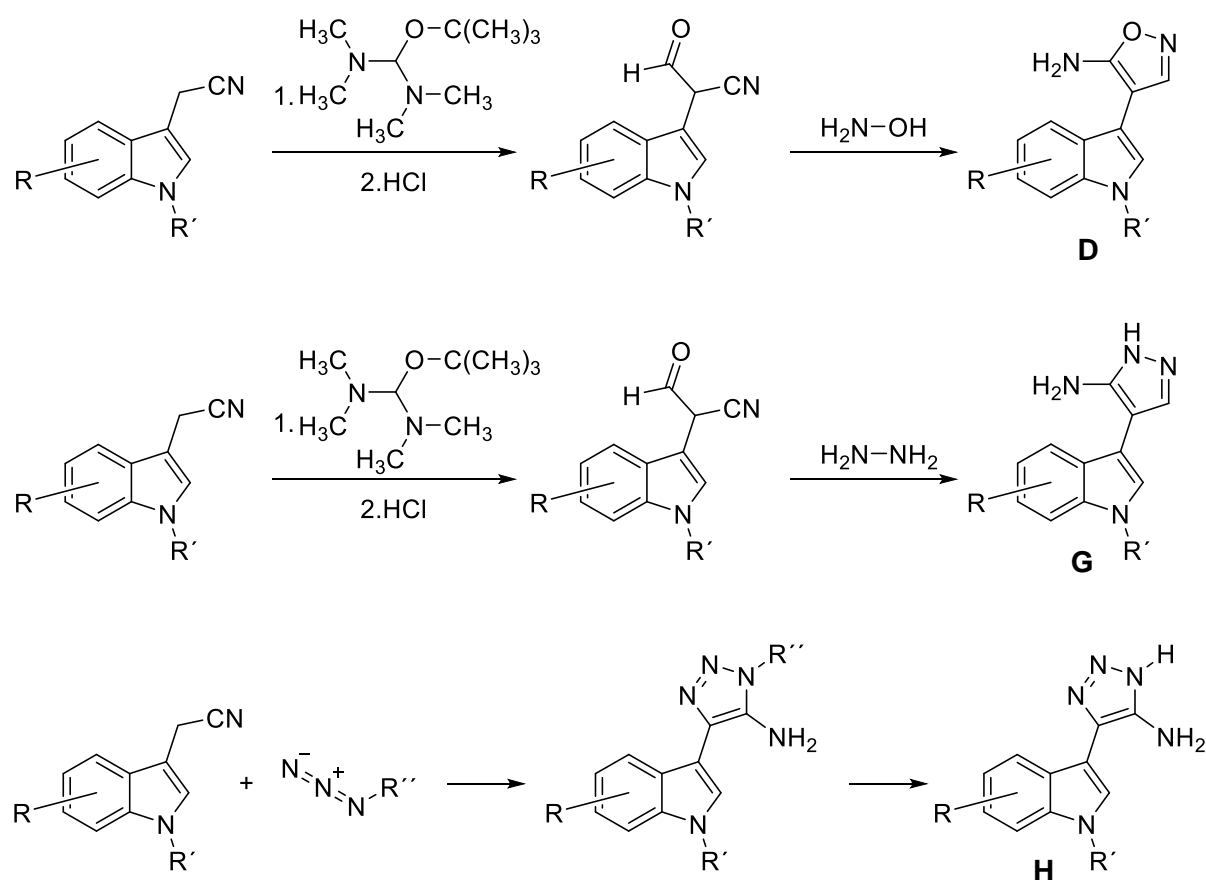


Abbildung 133: *de-novo*-Synthese von Indolen mit fünfgliedrigen Amino-Heteroaromen an C-3

Die Darstellung der Aminoisoxazole vom Typ **D** und der Aminopyrazole vom Typ **G** verlief über Kondensation des 3-Indolacetonitrils mit Brederecks Reagenz und anschließende Hydrolyse mit Salzsäure zu den entsprechenden α -Cyanoaldehyden. Diese wurden mit Hydroxylamin zum Aminoisoxazol **D** bzw. mit Hydrazin zum Aminopyrazol **G** cyclisiert. 4-Amino-1,2,3-triazole vom Typ **H** wurden durch 1,3-dipolare Cycloaddition von Cyanomethylindolen mit organischen Aziden und nachfolgende Entschützung zum freien Triazol dargestellt. Als Schutzgruppen (R'' in Abbildung 131) wurden Benzyl, Methoxybenzyl und SEM erprobt. Die Abspaltung der Benzyl- bzw. 4-Methoxybenzyl-Schutzgruppe war mit gängigen Methoden, wie katalytische Hydrierung, oder oxidative Methoden mit DDQ und CAN, nicht erfolgreich. Mittels Birch-Reduktion gelang zwar die Abspaltung der 4-Methoxybenzyl-Schutzgruppe, aber es trat eine zusätzliche Reduktion des Indols zum Indolin auf. Das gewünschte Aminotriazol vom Typ **H** ließ sich durch Entschützung des SEM-geschützten Triazols sowohl mit Tetrabutylammoniumfluorid in THF als auch mit konz. HCl in Methanol herstellen.

Die Darstellung der zu Typ **D** stellungsisomeren Aminoisoxazole **E** gelang durch eine Kondensation von 3-Cyanoacetylketonen mit Hydroxylamin in 2-Methoxyethanol (Weg A, Abbildung 134). Zusätzlich wurde bei dieser Kondensation die Bildung des Nebenprodukts **44** beobachtet. Offensichtlich reagierte hierbei das intermediär gebildete Cyanooxim unter Addition eines weiteren Äquivalents Hydroxylamin an das Nitril zu einem Amidoxim, welches unter Abspaltung von Ammoniak zum Isoxazolyhydroxylamin **44** cyclisiert (Weg B, Abbildung 134).

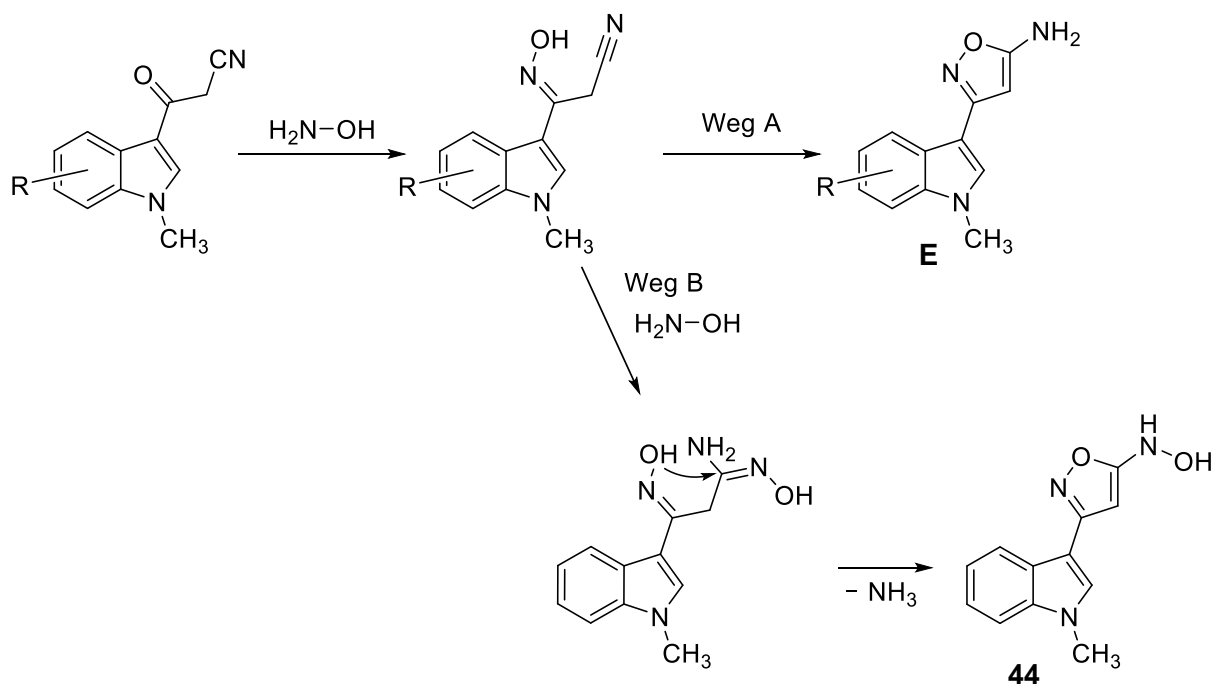


Abbildung 134: Weg A: Darstellung des Aminoisoxazols vom Typ **E**; Weg B: Nebenreaktion zum Isoxazolyhydroxylamin **44**

Durch eine weitere *de-novo*-Synthese wurden aus den Cyanoketonen und Hydrazin unter saurer Katalyse von *p*-Toluolsulfonsäurechlorid Aminopyrazole vom Typ **F** hergestellt (Abbildung 135).

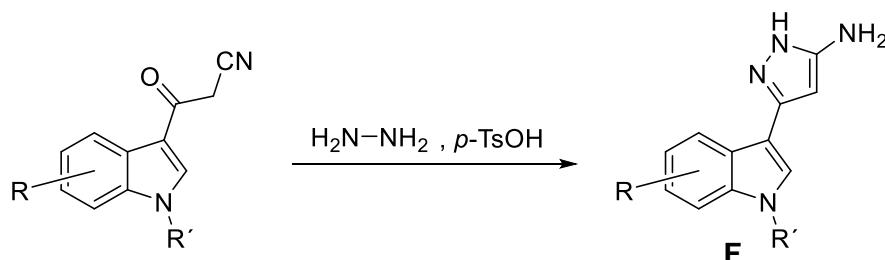


Abbildung 135: Darstellung der Aminopyrazole vom Typ **F**

Mittels *de-novo*-Synthese des Amino-Heterocyclus an C-3 entsprechender Indole („Methode A“) war somit eine ganze Reihe von Zielverbindungen zugänglich, bei einigen gelang allerdings eine Synthese nach diesem Muster (trotz ermutigender Präzedenzfälle in der Fachliteratur) nicht, bei etlichen weiteren Zielverbindungen erschien diese Vorgehensweise von vornherein unattraktiv bzw. nicht gangbar. Daher war von Anfang an auch eine völlig anders konzipierte „Methode B“ ins Auge gefasst worden, welche einen variablen Zugang zu unsymmetrischen Biarylen – hier 3-Heteroarylindolen – eröffnen sollte. Der zentrale Schritt bei dieser Methode war eine C-C-Knüpfung zwischen dem Indol und einem geeigneten Amino-Heteroaromaten. Grundsätzlich stehen für solche Biarylsynthesen verschiedene Metall-katalysierte Kreuzkupplungsmethoden zur Verfügung. In der vorliegenden Arbeit wurde die Suzuki-Kupplung, die eine Kupplungsreaktion zwischen Organoboronsäuren (bzw. deren Estern) und Arylhalogeniden (oder -triflaten) darstellt, eingesetzt. Die Darstellung der gewünschten Zielverbindungen gelang nach ausgiebiger Optimierung durch eine Eintopfmethode aus Masuda-Borylierung, gefolgt von Suzuki-Kupplung. Ebenso, wie bei den oben beschriebenen *de-novo*-Synthesen wurde auch hier versucht, jeweils Vertreter mit verschiedenen Indol-Grundkörpern (Abbildung 130) darzustellen. Die Darstellung der freien NH-Indole war nur bei Verwendung einer N-Boc-Schutzgruppe möglich. Einerseits wird dadurch die Komplexierung des Katalysator-Metalls verhindert und andererseits die Acidität der freien NH-Gruppe gesenkt. Das gewünschte zuvor mit NIS an C-3 iodidierte Indol wurde durch Umsetzung mit Di-*tert*-butyldicarbonat, Triethylamin und DMAP am Indol-Stickstoff geschützt (Abbildung 136).

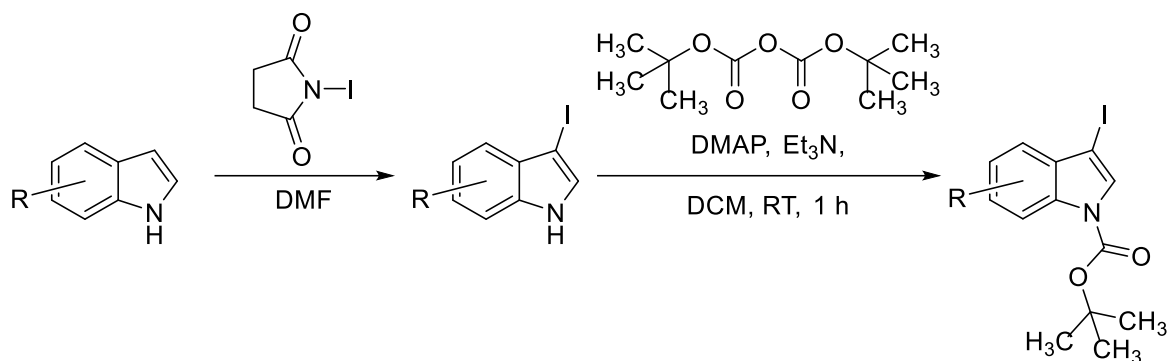


Abbildung 136: Iodierung mit NIS und Einführung der Boc-Schutzgruppe

Das N-Methyl-Analogon wurde durch Alkylierung mit NaH und Iodmethan hergestellt. Anschließend wurde mit *N*-Iodsuccinimid oder *N*-Bromsuccinimid an C-3 halogeniert (Abbildung 137).

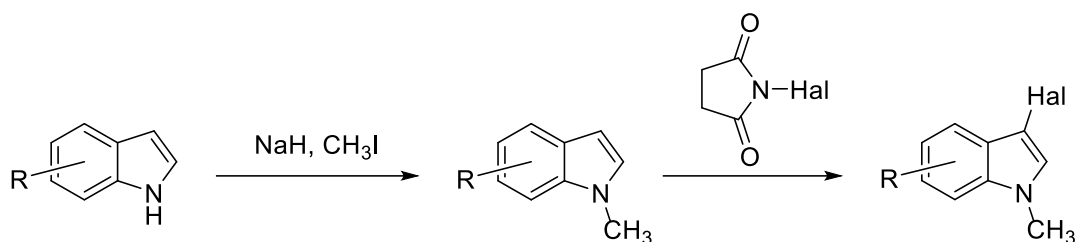


Abbildung 137: Alkylierung mit Iodmethan und Halogenierung mit *N*-Halogensuccinimid

Die so generierten halogenierten Indole waren die Edukte für eine Eintopfmethode zur Herstellung von unsymmetrischen Biarylen. Diese beinhaltete im ersten Schritt die Herstellung der benötigten Boronsäurebausteine mittels Masuda-Borylierung. Dazu wurden die 3-Halogenindole unter Pd(0)-Katalyse mit Pinacolboran zu den entsprechenden Boronsäure-Pinacolsäureestern umgesetzt (Abbildung 138). Diese Pinacolsäureester erwiesen sich als stabiler und besser handhabbar im Vergleich zu den entsprechenden freien Boronsäuren. Im zweiten Schritt wurden die erzeugten Boronate direkt in einer Suzuki-Kupplung mit entsprechenden halogenierten Heteroaromaten umgesetzt (Abbildung 138). Dazu wurden hauptsächlich bromierte Heteroaromaten eingesetzt. In einigen Fällen kamen aber auch chlorierte Heteroaromaten zum Einsatz. Im Fall der N-Boc geschützten Pinacolboronate wurde bei der Suzuki-Kupplung die Boc-Schutzgruppe simultan durch Caesiumcarbonat abgespalten, was eine nachträgliche Entschützung überflüssig machte.

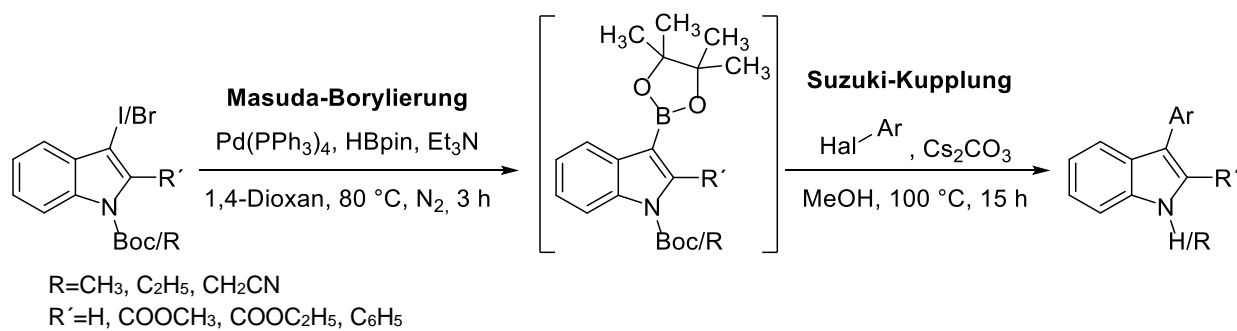


Abbildung 138: Masuda-Borylierung, gefolgt von Suzuki-Kupplung

Mithilfe dieser Methode wurde aus den verschiedenen Indol-Grundbausteinen (Abbildung 130) mit jeweils einem der in

Abbildung 139 dargestellten Heteroaromaten eine Zielverbindung hergestellt. Außerdem gelang die Darstellung der nach Methode A nicht zugänglichen 2,4-Diaminopyrimidylindole vom Typ **B**.

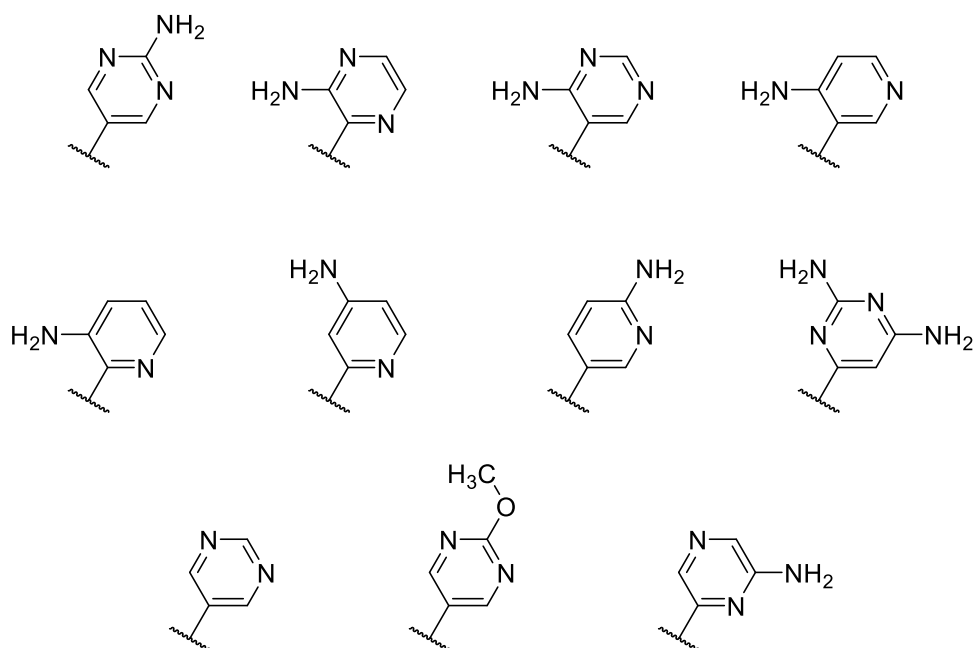


Abbildung 139: Eingesetzte Heteroaromaten

Eine nachträgliche Methylierung der Aminogruppe mit Natriumhydrid und Iodmethan führte zu N,N-dimethylierten und N-monomethylierten Derivaten ausgewählter Aminopyrimidine (Abbildung 140).

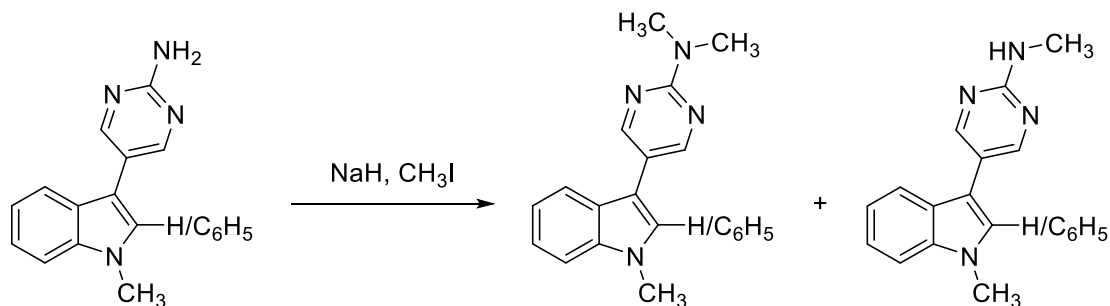


Abbildung 140: Nachträgliche Methylierung von 2-Aminopyrimidylindolen

Zusätzlich wurden Verbindungen hergestellt, die an C-2 des Indols einen Phenyl- bzw. einen Carbonsäureester-Substituenten tragen. Der Aufbau der C-2 substituierten Verbindungen gelang für die N-methylierten Indole analog der beschriebenen Methode über Masuda-Borylierung, gefolgt von einer Suzuki-Kupplung (Abbildung 138).

Außerdem wurde bei ausgewählten Verbindungen der Einfluss weiterer Substituenten am Indol-Stickstoff getestet. Dazu wurde das Indol einerseits mit einem N-Ethyl-Substituenten und andererseits mit einem N-Cyanomethyl-Substituenten versehen. Der Aufbau des Biaryls gelang hier ebenfalls über die etablierte Methode aus Masuda-Borylierung, gefolgt von Suzuki-Kupplung (Abbildung 138).

Die dargestellten Verbindungen wurden von unseren Kooperationspartnern am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie (MPI) und dem Leibniz-Institut für molekulare Pharmakologie (FMP) in Berlin auf deren biologische Aktivität untersucht. Einerseits wurde die inhibitorische Aktivität gegen CLK1 und andererseits gegen das Chikungunya-Virus untersucht. Außerdem wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Reihe von Co-Kristallstrukturen von Prof. Dr. Oded Livnah erstellt, die den genauen Bindungsmodus der Verbindungen an CLK1 aufzeigten.

Die statistischen Auswertungen von Dr. Michael Meyer ergaben, dass aus den vorliegenden Daten keine Korrelation zwischen der Potenz bzgl. CLK1-Hemmung und der antiviralen Potenz nachgewiesen werden konnte, weshalb die Testergebnisse unabhängig voneinander betrachtet werden müssen.

Die biologischen Testergebnisse in Kombination mit den Co-Kristallstrukturen zeigten, dass in dieser Arbeit eine Reihe hochaktiver CLK1-Inhibitoren (meist mit IC_{50} -Werten unter 1 μM) dargestellt werden konnten. Verbindungen mit der angestrebten 6,7-Dichlorindol-Partialstruktur wiesen meist bessere CLK1-inhibitorische Aktivitäten als die entsprechenden nicht chlorierten Analoga auf. Eindeutige Aussagen zum Einfluss der N-Indol-Substituenten und der verschiedenen Reste an C-3 auf die inhibitorische Aktivität konnten leider nicht getroffen werden, weil hierfür die Zahl an objektiv vergleichbaren Inhibitoren mit (mittels Kristallstruktur nachgewiesenem) identischem Bindungsmodus zu klein war.

Das Aufstellen eindeutiger Struktur-Aktivitäts-Beziehungen in Bezug auf CHIKV-Inhibition war aufgrund vieler zweifelhafter Werte leider nicht möglich. Die Experimente zur Virusreplikation sind äußerst schwierig durchzuführen, weshalb es unseren Kooperationspartnern am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie (MPI) in Berlin nur für eine überschaubare Zahl von Inhibitoren gelang verlässliche Werte der antiviralen Potenz zu generieren. Aufgrund der geringen Zahl an validen Werten gestaltete sich die Interpretation der Testergebnisse äußerst schwierig. Die wenigen verbliebenen IC_{50} -Werte waren im niedrigen einstelligen mikromolaren Bereich. Besonders nennenswert sind die Verbindungen **107** und **106**, die mit einem IC_{50} -Wert von 0.45 μM bzw. 0.48 μM die aktivsten in Bezug auf CHIKV-Inhibition waren und vergleichbare antivirale Aktivität wie die Leitstruktur **KH-CB19** ($IC_{50}=3.4 \mu M$) aufweisen.

Die Kristallstrukturen zeigten, dass das Ziel meiner Arbeit – Strukturanaloga, die einen ähnlichen Bindungsmodus an der CLK1 wie **KH-CB19** aufweisen, bei denen aber die Enaminonitril-Partialstruktur durch stabile bioisostere Heteroaromaten ersetzt ist – erfüllt wurde. Besonders die dichlorierten Verbindungen **104**, **111**, **112** und **110** zeigten identische Wechselwirkungen mit CLK1 wie die Leitstruktur **KH-CB19** und somit die gleiche räumliche Anordnung in der Bindungstasche (Abbildung 141).

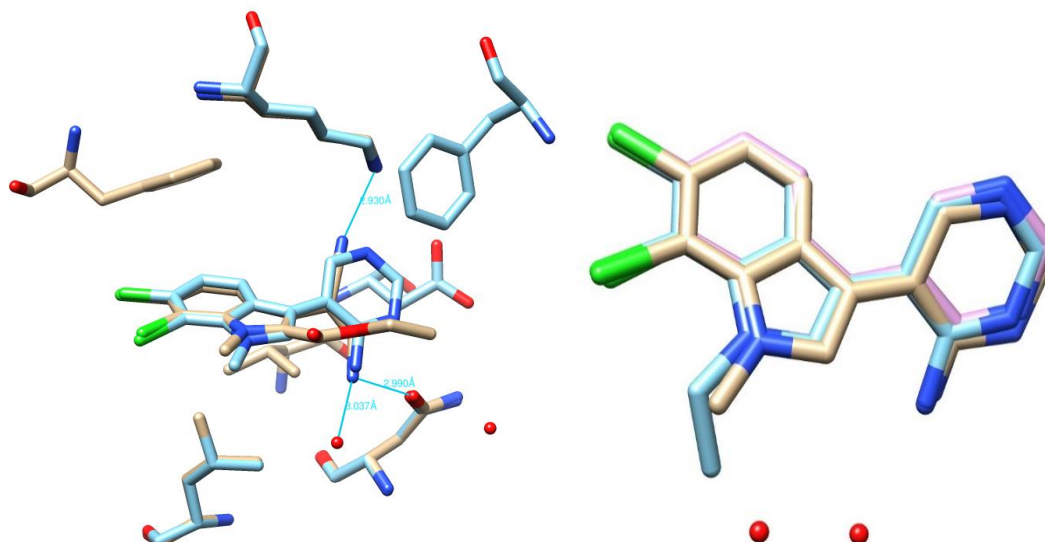


Abbildung 141: KH-CB19 (beige) und 111 (hellblau) am aktiven Zentrum der CLK1 (rechts); Überlagerung der Verbindungen 111 (beige), 112 (hellblau) und 110 (rosa) (links)

Durch den Austausch des Enaminonitrils von **KH-CB19** mit einem Aminopyrimidyl-Ring (**111**, **112** und **110**) bzw. einem Aminopyridyl-Ring (**104**) gelang die Synthese von Verbindungen mit identischem Bindungsmodus, bei verbesserter Stabilität und geringerem synthetischen Aufwand. Einerseits wurden die Chlorbrücken in der hinge region vom Chlor an C-6 zum Sauerstoff von Glu242 mit einem Abstand von ca. 3.0 Å und zum Stickstoff von Leu244 mit ca. 3.9 Å Abstand erhalten. Andererseits imitierten die stabilen Amino-Heteroaromaten von **104**, **111**, **112** und **110** perfekt die hydrolyseempfindliche Enaminonitril-Partialstruktur von **KH-CB19**. Es wurden jeweils drei Wasserstoffbrückenbindungen mit den gleichen Aminosäuren der CLK1 ausgebildet. Der Nitril Stickstoff von **KH-CB19** zeigte eine H-Brücke zum Stickstoff von Lys191 mit einem Abstand von 2.930 Å. Die Aminogruppe bildete eine H-Brücke zum Sauerstoff von Glu292 mit 2.984 Å und zu Asn293 mit 2.990 Å Abstand. Die von mir dargestellten Verbindungen bildeten eine H-Brücke zum Stickstoff von Lys191 mit einem Abstand von ca. 2.9 Å. Die H-Brücken der Aminogruppe zum Sauerstoff von Glu292 und zu Asn293 waren mit ca. 3.3 Å bzw. ca. 3.5 Å jedoch minimal länger (exemplarisch bei **104** in Abbildung 142). Dadurch kann möglicherweise die etwas schlechtere inhibitorische Aktivität meiner Verbindungen **104** ($IC_{50}=2.0 \mu M$), **111** ($IC_{50}=0.63 \mu M$), **112** ($IC_{50}=0.11 \mu M$) und **110** ($IC_{50}=0.76 \mu M$) im Vergleich zur Leitstruktur **KH-CB19** ($IC_{50}=0.020 \mu M$) erklärt werden.

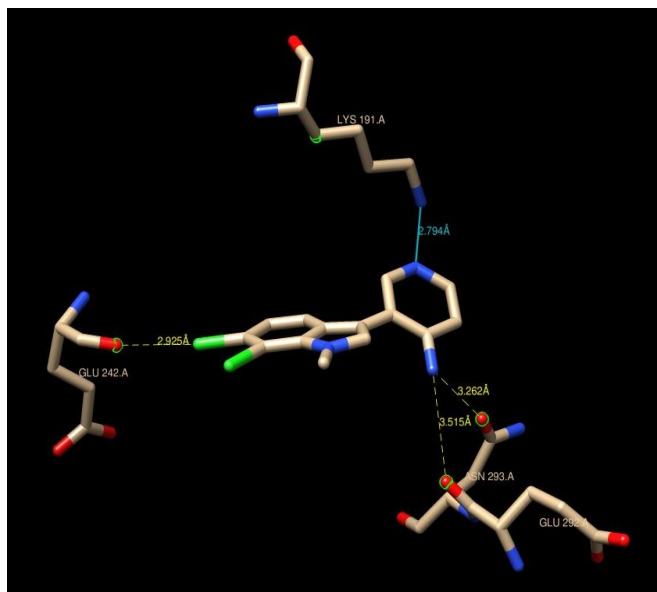


Abbildung 142: 4-Aminopyrimidinylindol **104** am aktiven Zentrum der CLK1

Die räumliche Anordnung der Indol-Partialstruktur wurde bei allen chlorierten Verbindungen (bis auf eine Ausnahme **8**) durch die Chlorbrücken in der hinge region nahezu fixiert. Die Substituenten am Indol-Stickstoff und der Substituent an C-3 hatten daher keinen bzw. kaum einen Einfluss auf die räumliche Lage der Verbindung in der Bindungstasche. Die annähernd gleiche räumliche Anordnung der chlorierten Verbindungen macht somit verlässliche Synthesepanungen neuer Verbindungen einfacher.

Bei den nicht chlorierten Verbindungen konnte jedoch kein einheitlicher Bindungsmodus nachgewiesen werden. Die fehlende Fixierung über Chlorbrücken in der hinge region führte dazu, dass die räumliche Anordnung in der Bindungstasche vom Donor/Akzeptor-Muster des jeweiligen Amino-Heteroaromaten und vom Substitutionsmuster am Indol-Stickstoff maßgeblich beeinflusst wurde. Einige Verbindungen zeigten bei passendem Donor/Akzeptor-Muster einen ATP-kompetitiven Bindungsmodus in der hinge region. Der Substituent am Indol-Stickstoff hatte jedoch im Vergleich zu den chlorierten Verbindungen einen starken Einfluss auf die Orientierung der Verbindung in der Bindungstasche (Abbildung 143). Andere Verbindungen hingegen hatten trotz fehlender Chlor-Substituenten keinen ATP-kompetitiven Bindungsmodus, sondern zeigten eine ähnliche räumliche Anordnung wie die chlorierten Analoga (**7** in Abbildung 144, links; oder **109** in Abbildung 144, rechts).

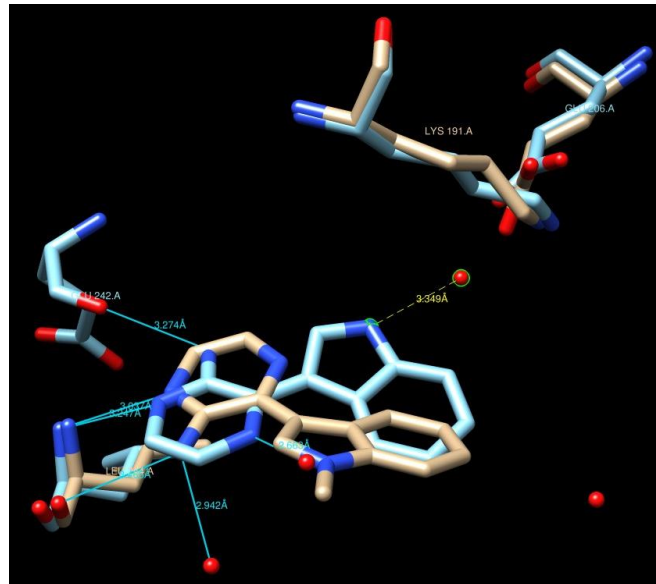


Abbildung 143: Überlagerung von **97** (beige) und **96** (hellblau) am aktiven Zentrum der CLK1

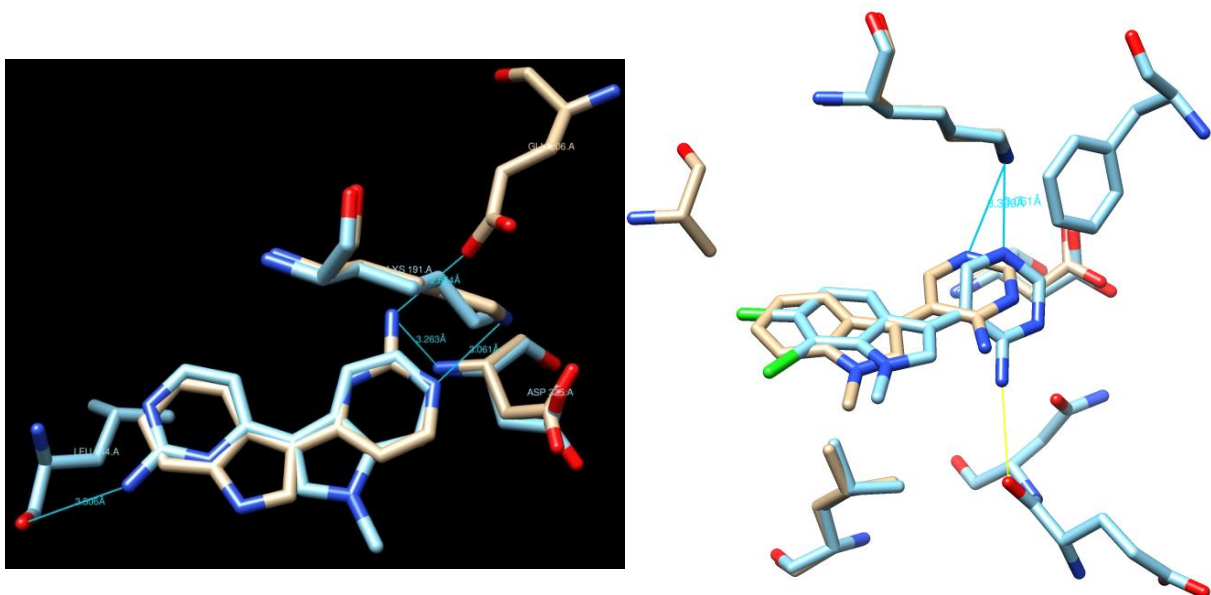


Abbildung 144: Überlagerung von **7** (beige) und **3** (hellblau) (links); Überlagerung von **111** (hellblau) und **109** (beige) am aktiven Zentrum der CLK1 (rechts)

Durch Zufall wurde eine extrem starke antimykotische Aktivität bestimmter Synthesezwischenstufen (3-Halogenindole) gegen *Aspergillus niger* im Agar-Diffusionstest herausgefunden. In einem Exkurs wurde daraufhin eine repräsentative Gruppe von Analoga als potenzielle Antimykotika synthetisiert. Ausgehend von Indol wurde im ersten Schritt durch Zugabe von Natriumhydrid der Indol-Stickstoff deprotoniert und mit dem entsprechenden Halogenkohlenwasserstoff zum N-substituierten Indol umgesetzt. Als Substituenten wurde Benzyl, (substituiertes) Alkyl und Cyanoalkylreste eingesetzt. Die nachfolgende Halogenierung an C-3 gelang mit entsprechenden N-Halogensuccinimiden (NCS, NBS, NIS) in meist sehr guter Ausbeute (Abbildung 145), jedoch waren die erhaltenen halogenierten Verbindungen teilweise nur begrenzt stabil.

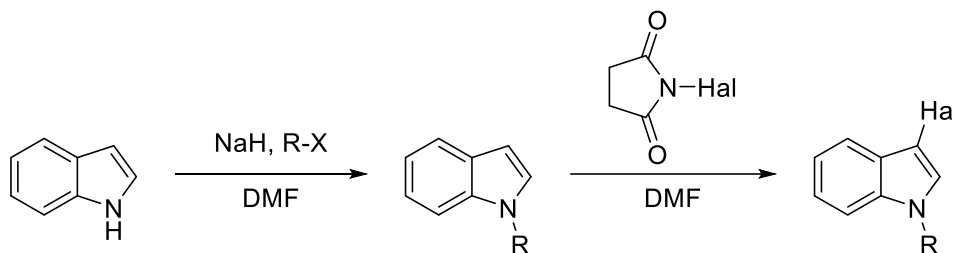


Abbildung 145: Allgemeine Synthese der N-alkylierten 3-Halogenindole

Überraschenderweise hemmen diese Verbindung hoch selektiv das Wachstum von *Aspergillus niger*, nicht einmal andere klinisch relevante *Aspergillus*-Arten werden gehemmt. Wirksam sind nur 3-halogenierte Verbindungen, wobei kein nennenswerter Unterschied zwischen Iod-, Brom- und Chlor-Verbindungen besteht. Schon kleine Variationen wie ein Substituent am Benzenring des Indols, ein 7-Aza- bzw. 6-Azaanalogon oder Substituenten am C-2 des Indols führten zu inaktiven Verbindungen. Der Substituent am Indol-Stickstoff hatte ebenfalls Einfluss auf die biologische Aktivität. So waren Verbindungen mit freier NH-Funktion inaktiv, dagegen Verbindungen mit Resten größer C3 und mit Mehrfachbindungen hochaktiv.

Abschließend lässt sich festhalten, dass in dieser Arbeit einige hochaktive CHIKV- und CLK1-Inhibitoren hergestellt wurden. Vier der dichlorierten Verbindungen zeigten einen identischen Bindungsmodus an der CLK1 wie **KH-CB19**, jedoch wurde bei diesen Verbindungen die hydrolyseempfindliche Enaminonitril-Partialstruktur, wie anfangs ausgegeben, durch stabile bioisostere Amino-Heteroaromaten ersetzt.

6 Experimenteller Teil

6.1 Geräte und Parameter

Ausbeuten

Die jeweiligen Ausbeuten beziehen sich auf die mittels Säulenchromatographie gereinigten Substanzen.

Chemikalien und Lösungsmittel

Die verwendeten Lösungsmittel wurden in kommerziell verfügbarer p. a. Qualität benutzt. Lösungsmittel mit geringerer Qualität wurden durch Destillation gereinigt. Tetrahydrofuran und 1,4-Dioxan wurden über Natrium-Benzophenon-Ketyl unter Rückfluss erhitzt und abdestilliert. Triethylamin wurde über Molekularsieb 4 Å und unter Intergas (N₂) getrocknet und aufbewahrt. Für die analytische HPLC wurden Lösungsmittel in HPLC Qualität verwendet, sowie bidest. Wasser. Die Chemikalien und Materialien wurden von Acros, Sigma Aldrich, TCI, VWR, Fisher Scientific, abcr, Th. Geyer und Alfa Aesar bezogen und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Dünnschichtchromatographie

Als stationäre Phase wurden DC-Fertigfolien Polygram® SIL G/UV_{254nm} von Macherey-Nagel (Düren, Deutschland) verwendet (Schichtdicke 0.2 mm, Format 40 × 80 mm). Die Detektion erfolgte unter UV-Licht bei 254 und 366 nm.

Flash-Säulen-Chromatographie

Bei allen säulenchromatographischen Aufreinigungen wurde Kieselgel 60, Korngröße 40 - 63 µm, der Firma Merck (Darmstadt, Deutschland) als stationäre Phase verwendet. Außerdem wurden alle Säulen unter leichtem Überdruck durchgeführt. Die jeweilige Zusammensetzung des Elutionsmittels ist in Volumenteilen angegeben und bei der Beschreibung der Verbindungen zu finden.

Schmelzpunkte

Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte mithilfe eines Büchi Melting Point B-540 Geräts (Büchi, Flawil, Schweiz) und sind in °C angegeben. Alle angegebenen Werte sind unkorrigiert.

NMR-Spektren

Die NMR-Spektren wurden mit folgenden Spektrometern aufgenommen: Jeol JNMR GX 400 (400 MHz), Jeol JNMR GX 500 (500 MHz) (beide von Jeol, Peabody, USA), Avance III HD 400 MHz Bruker Biospin und Avance III HD 500 MHz Bruker Biospin (beide von Bruker, Billerica, USA). Die in ppm angegebenen chemischen Verschiebungen δ beziehen sich auf die δ -Skala mit Tetramethylsilan (TMS, $\delta = 0.00$ ppm) als internen Standard. Die Kopplungskonstanten J sind in Hz angegeben. Als Lösungsmittel wurde deuteriertes Chloroform, deuteriertes Dichlormethan, deuteriertes Dimethylsulfoxid, deuteriertes Aceton und deuteriertes Methanol verwendet.

IR-Spektren

Alle IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer FT-IR Paragon 1000 Spektrometer (PerkinElmer, Waltham, USA) aufgezeichnet. Feststoffe wurden als KBr-Pressling, ölige Substanzen als Film zwischen zwei Natriumchlorid-Platten vermessen.

Massenspektren

Die hochauflösenden Massenspektren (HRMS) wurden durch Elektronenstoß-Ionisation (EI) bei 70 eV Anregungsenergie oder mittels Elektrospray-Ionisation (ESI) bestimmt. Hierbei wurden folgende Spektrometer eingesetzt: Jeol JMS-GCmate II (EI) (Jeol, Peabody, USA), Finnigan MAT 95 (EI) (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) und Thermo Finnigan LTQ FT (ESI) (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA).

GC-MS-Analytik

Die Reaktionskontrolle erfolgte mit einem Shimadzu GC 17 - A System mit GCMS OP-5000 (Shimadzu, Kyoto, Japan).

HPLC-Reinheit

Die HPLC-Reinheit wurde an einer HP Agilent 1100 HPLC mit Dioden Array Detektor (Agilent Technologies, Waldbronn, Deutschland) und einer Agilent Poroshell Säule (120 EC-C18; 3.0 × 100 mm; 2.7 Micron) bestimmt.

Mobile Phase: Acetonitril (50 – 90 %) / Wasser (50 – 10 %) / THF (2 %)
Flussrate: 0.8 – 1.2 mL/min
Temperatur: 50 °C
Wellenlängen: 210 und 254 nm
Injektionsvolumen: 5 oder 10 µL einer Lösung von 100 µg/mL (Probe in mobiler Phase)

Software

Als Software wurden Microsoft® Office 2013 (Microsoft, Redmond, USA), MestReNova 10.0.2 (Mestrelab, Santiago de Compostela, Spanien), ChemDraw® Professional 15.1 (PerkinElmer, Waltham, USA) und Spectrum v2.17 Software (PerkinElmer, Waltham, USA) verwendet.

6.2 Allgemeine Synthesevorschriften

Synthesevorschrift A: (Masuda Borylierung, gefolgt von Suzuki Kupplung)

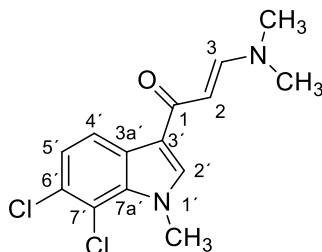
Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0) (35.0 mg, 0.0303 mmol) und 3-Halogenindol (1.00 mmol) wurden in einem ausgeglühten Schlenkkolben unter N₂-Atmosphäre mit wasserfreiem 1,4-Dioxan (5 mL) versetzt und einige Minuten mit N₂ entgast. Die Lösung wurde auf 80 °C erwärmt und es wurde nacheinander wasserfreies Triethylamin (1.4 mL, 10 mmol) und 4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (0.2 mL, 1.5 mmol) zugegeben. Nach ca. 3 h (DC-Kontrolle) wurde im Wasserbad auf Raumtemperatur abgekühlt. Dann wurde nacheinander wasserfreies Methanol (5 mL), der entsprechende Halogen-Heteroaromat (1.00 mmol) und Caesiumcarbonat (823 mg, 2.50 mmol) zugegeben und 15 h bei 100 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (10 mL) zugesetzt und mit Dichlormethan (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Elutionsmittel siehe Verbindungen) aufgereinigt.

Synthesevorschrift B: (Halogenierung an C-3)

Zu einer Lösung des Indols (5.3 mmol) in wasserfreiem DMF (10 mL) wurde eine Lösung von NIS, NBS oder NCS (5.3 mmol) in wasserfreiem DMF (4 mL) getropft. Die Lösung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf Eiswasser gegossen. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet. In einigen Fällen entstand durch das Eiswasser kein Niederschlag. In diesen Fällen wurde das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan oder Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Anschließend wurde der Rückstand mittels FSC (Elutionsmittel siehe Verbindungen) aufgereinigt.

6.3 Beschreibung der Substanzen

(*E*)-1-(6,7-Dichlor-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-3-(dimethylamino)prop-2-en-1-on (2)


 $C_{14}H_{14}Cl_2N_2O$
 $M_r = 297.18$

Eine Lösung von **177** (277 mg, 1.22 mmol) in DMF (4 mL) wurde mit *N,N*-Dimethylformamiddimethylacetal (2.50 mL, 18.8 mmol) versetzt und zum Rückfluss erhitzt. Nach vollständiger Umsetzung (DC-Kontrolle; ca. 24 h) wurde die Lösung abgekühlt und mit gesättigter NaCl-Lösung (6 mL) versetzt. Anschließend wurde mit Dichlormethan (3 × 6 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat (3 mL) gelöst und das Produkt durch Zugabe von Cyclohexan (30 mL) ausgefällt. Das ausgefällte Produkt wurde abfiltriert und mit Diethylether (3 × 1 mL) gewaschen.

Ausbeute: 191 mg (53 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 137-141 °C

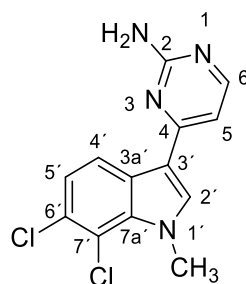
1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 8.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 4'-H), 8.24 (s, 1H, 2'-H), 7.57 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, 3-H), 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 5'-H), 5.68 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, 2-H), 4.13 (s, 3H, N-1'-CH₃), 3.05 (br s, 3H, N(CH₃)₂), 2.90 (br s, 3H, N(CH₃)₂).

^{13}C -NMR (126 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 182.4 (C-1), 151.7 (C-3), 137.6 (C-2'), 132.9 (C-7a'), 128.4 (C-3a'), 125.9 (C-6'), 122.8 (C-5'), 121.8 (C-4'), 116.6 (C-3'), 114.6 (C-7'), 92.8 (C-2), 44.2 (N(CH₃)₂), 37.3 (N-1'-CH₃), 36.8 (N(CH₃)₂).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3440, 2922, 1636, 1565, 1530, 1453, 1408, 1373, 1294, 1234, 1088, 868, 746.

MS (APCI+): m/z = 297 [$(^{35}Cl_2)M+H$]⁺, 299 [$(^{35}Cl^{37}Cl)M+H$]⁺, 301 [$(^{37}Cl_2)M+H$]⁺.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ = 297.0557 (berechnet für C₁₄H₁₅³⁵Cl₂N₂O: 297.0556).

4-(6,7-Dichlor-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (4) $C_{13}H_{10}Cl_2N_4$ $M_r = 293.15$

Eine Lösung von **2** (103 mg, 0.347 mmol) und Guanidincarbonat (90.7 mg, 0.503 mmol) in 2-Methoxyethanol (2 mL) wurde 22 h bei 125 °C erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Methanol, 95:5) aufgereinigt.

Ausbeute: 101 mg (99 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 206-208 °C

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 8.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 4'-H), 8.29 (s, 1H, 2'-H), 8.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H, 6-H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5'-H), 6.93 (d, J = 5.3 Hz, 1H, 5-H), 6.56 (br s, 2H, NH_2), 4.17 (s, 3H, NCH_3).

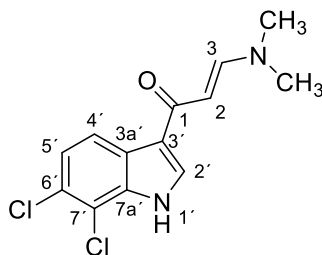
^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 163.5 (C-2), 161.3 (C-4), 157.5 (C-6), 135.9 (C-2'), 133.4 (C-7a'), 127.5 (C-3a'), 126.0 (C-6'), 122.5 (C-4'), 122.3 (C-5'), 114.7 (C-7'), 112.7 (C-3'), 105.2 (C-5), 37.5 (NCH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3472, 3274, 3132, 1621, 1575, 1551, 1530, 1455, 1425, 1355, 1253, 1106, 866, 821.

MS (APCI+): m/z = 293 [$(^{35}Cl_2)M+H$] $^+$, 295 [$(^{35}Cl^{37}Cl)M+H$] $^+$, 297 [$(^{37}Cl_2)M+H$] $^+$.

HRMS (ESI+): m/z [$M+H$] $^+$ = 293.0356 (berechnet für $C_{13}H_{11}^{35}Cl_2N_4$: 293.0355).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

(E)-1-(6,7-Dichlor-1*H*-indol-3-yl)-3-(dimethylamino)prop-2-en-1-on (6) $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ $M_r = 283.15$

Ein Gemisch von **177** (458 mg, 2.01 mmol) und *tert*-Butoxy-bis(dimethylamino)methan (0.48 mL, 2.3 mmol) wurde 15 h bei 100 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurden im Vakuum bei 60 °C die flüchtigen Bestandteile entfernt. Der Rückstand wurde mit kaltem Diethylether (10 mL) digeriert und der ungelöste Feststoff abfiltriert und getrocknet. Anschließend wurde zweimal mittels FSC (Dichlormethan/Methanol, 95:5) und einmal mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan, 15:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 70 mg (12 %)

hellbrauner Feststoff

Schmelzpunkt: 228-234 °C

¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 9.10 (br s, 1H, NH), 8.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H, 2'-H), 7.75 (d, J = 12.4 Hz, 1H, 3-H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H, 5'-H), 5.58 (d, J = 12.4 Hz, 1H, 2-H), 3.08 (br s, 3H, N(CH₃)₂), 2.93 (br s, 3H, N(CH₃)₂).

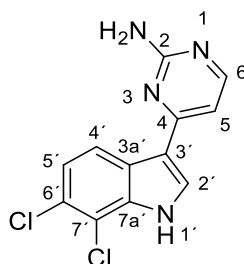
¹³C-NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 184.3 (C-1), 152.8 (C-3), 134.9 (C-7a'), 129.3 (C-2'), 126.5 (C-3a'), 123.6 (C-5'), 122.2 (C-4'), 121.0 (C-3'), 115.3 (C-7'), 93.2 (C-2), 45.1 (N(CH₃)₂), 37.8 (N(CH₃)₂).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3421, 3191, 2924, 1633, 1564, 1542, 1514, 1434, 1415, 1362, 1283, 1146, 1096, 1020, 962, 867, 791.

MS (ESI+): m/z = 283 [(³⁵Cl₂)M+H]⁺.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ = 283.0399 (berechnet für C₁₃H₁₃³⁵Cl₂N₂O: 283.0399).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

4-(6,7-Dichlor-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (8)C₁₂H₈Cl₂N₄*M*_r = 279.12

Eine Lösung von **6** (69 mg, 0.24 mmol), Guanidinhydrochlorid (35 mg, 0.37 mmol) und wasserfreiem K₂CO₃ (67 mg, 0.49 mmol) in 2-Methoxyethanol (10 mL) wurde 24 h unter N₂-Atmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Ansatz in Wasser (50 mL) gegossen und anschließend mit Ethylacetat (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan, 9:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 39 mg (58 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 284-288 °C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 12.25 (br s, 1H, NH), 8.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 4'-H), 8.33 (s, 1H, 2'-H), 8.13 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, 6-H), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 5'-H), 7.08 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, 5-H), 6.52 (br s, 2H, NH₂).

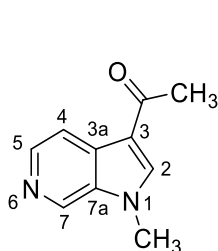
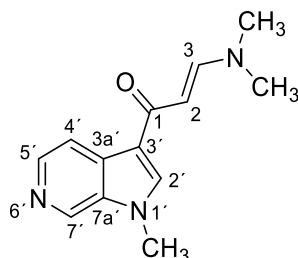
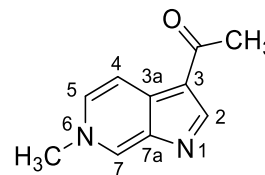
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 163.5 (C-2), 161.8 (C-4), 157.4 (C-6), 135.1 (C-7a'), 130.4 (C-2'), 125.9 (C-3a'), 124.4 (C-6'), 122.4 (C-4'), 121.7 (C-5'), 115.0 (C-3'), 114.5 (C-7'), 105.4 (C-5).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3521, 3413, 2924, 2854, 1604, 1573, 1562, 1513, 1492, 1450, 1432, 1262, 1157, 797, 741, 679.

MS (ESI+): *m/z* = 279 [(³⁵Cl₂)M+H]⁺, 281 [(³⁵Cl³⁷Cl)M+H]⁺, 283 [(³⁷Cl₂)M+H]⁺.

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ = 279.0198 (berechnet für C₁₂H₉³⁵Cl₂N₄: 279.0199).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-(1-Methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl)ethan-1-on (24**)****(*E*)-3-(Dimethylamino)-1-(1-methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl)prop-2-en-1-on (**25**)****1-(6-Methyl-6*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl)ethan-1-on (**26**)****24** $C_{10}H_{10}N_2O$ $M_r = 174.20$ **25** $C_{13}H_{15}N_3O$ $M_r = 229.28$ **26** $C_{10}H_{10}N_2O$ $M_r = 174.20$

Eine Lösung von 1-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl)ethan-1-on (**23**) (466 mg, 2.91 mmol) in DMF (6 mL) wurde mit *N,N*-Dimethylformamiddimethylacetal (3.90 mL, 29.1 mmol) versetzt. Die Lösung wurde 24 h zum Rückfluss erhitzt und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit einer gesättigten NaCl-Lösung (10 mL) versetzt. Anschließend wurde mit Ethylacetat (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Methanol/Triethylamin, 89:10:1) aufgereinigt, wobei **24** als Erstes, **25** als Zweites und **26** als Drittes eluiert wurde.

Verbindung: **24**

Ausbeute: 13 mg (3 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 161-163 °C

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.83 (s, 1H, 7-H), 8.45 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, 5-H), 8.21 (dd, $J = 5.5, 1.1$ Hz, 1H, 4-H), 7.83 (s, 1H, 2-H), 3.98 (s, 3H, N-1- CH_3), 2.55 (s, 3H, CH_3).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 192.5 (CO), 141.4 (C-5), 138.1 (C-2), 134.3 (C-7a), 132.8 (C-7), 131.5 (C-3a), 116.7 (C-3), 116.6 (C-4), 33.9 (N-1- CH_3), 27.9 (CH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3423, 2360, 2344, 1653, 1605, 1527, 1467, 1394, 1371, 1247, 1109, 832, 602.

HRMS (EI+): m/z M = 174.0792 (berechnet für $C_{10}H_{10}N_2O$: 174.0793).

HPLC-Reinheit: 99 % ($\lambda = 210$ nm), 98 % ($\lambda = 254$ nm).

Verbindung: **25**

Ausbeute: 354 mg (53 %)

hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt: 162-164 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.76 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, 7'-H), 8.38 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, 5'-H), 8.18 (dd, *J* = 5.5, 1.1 Hz, 1H, 4'-H), 7.79 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, 3-H), 7.76 (s, 1H, 2'-H), 5.58 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, 2-H), 3.92 (s, 3H, N-1'-CH₃), 3.03 (br s, 6H, N(CH₃)₂).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 183.8 (C-1), 152.5 (C-3), 140.5 (C-5'), 135.6 (C-2'), 134.4 (C-7a'), 132.8 (C-7'), 131.6 (C-3a'), 117.9 (C-3'), 116.5 (C-4'), 93.5 (C-2), 44.7 (br, N(CH₃)₂), 37.3 (br, N(CH₃)₂), 33.6 (N-1'-CH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3424, 1637, 1603, 1560, 1543, 1520, 1469, 1434, 1420, 1373, 1334, 1281, 1232, 1093, 1053, 1027, 970, 886, 827, 787, 739, 605.

HRMS (EI+): *m/z* M = 229.1222 (berechnet für C₁₃H₁₅N₃O: 229.1215).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

Verbindung: **26**

Ausbeute: 86 mg (17 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 161-164 °C

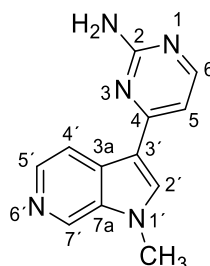
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.67 (s, 1H, 2-H), 8.46 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, 7-H), 8.39 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, 4-H), 7.56 (dd, *J* = 6.6, 1.5 Hz, 1H, 5-H), 4.20 (s, 3H, N-6-CH₃), 2.59 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 193.7 (CO), 157.4 (C-2), 145.1 (C-7a), 137.5 (C-3a), 132.3 (C-7), 129.2 (C-5), 118.9 (C-3), 117.0 (C-4), 46.5 (N-6-CH₃), 28.0 (CH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3427, 3052, 2360, 1635, 1611, 1563, 1506, 1472, 1376, 1300, 1223, 1180, 933, 827, 820, 626.

HRMS (EI+): *m/z* M = 174.0792 (berechnet für C₁₀H₁₀N₂O: 174.0793).

HPLC-Reinheit (keine gute Auflösung): > 82 % (λ = 210 nm), > 80 % (λ = 254 nm).

4-(1-Methyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*c*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin (27)C₁₂H₁₁N₅*M*_r = 225.26

Eine Lösung von **25** (316 mg, 1.38 mmol) und Guanidincarbonat (248 mg, 1.38 mmol) in 2-Methoxyethanol (6 mL) wurde 22 h bei 125 °C unter N₂-Atmosphäre erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Ansatz mit Wasser (15 mL) versetzt und anschließend mit Ethylacetat (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Methanol/Triethylamin, 89:10:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 201 mg (65 %)

hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt: 243-245 °C

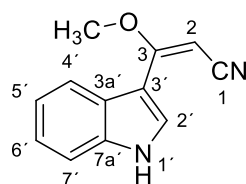
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.82 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, 7'-H), 8.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 5'-H), 8.28 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, 6-H), 8.20 (dd, *J* = 5.6, 1.1 Hz, 1H, 4'-H), 7.90 (s, 1H, 2'-H), 6.96 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, 5-H), 5.02 (br s, 2H, NH₂), 3.98 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 163.1 (C-2), 161.8 (C-4), 158.0 (C-6), 140.5 (C-5'), 134.8 (C-7a'), 133.9 (C-2'), 133.3 (C-7'), 130.8 (C-3a'), 115.9 (C-4'), 113.7 (C-3'), 107.3 (C-5), 33.6 (NCH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3442, 3327, 3205, 1612, 1578, 1532, 1474, 1453, 1438, 1419, 1366, 1241, 1219, 1118, 831, 818, 679.

HRMS (EI⁺): *m/z* *M* = 225.1014 (berechnet für C₁₂H₁₁N₅: 225.1014).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

(E)-3-(1*H*-Indol-3-yl)-3-methoxypropennitril (30) $C_{12}H_{10}N_2O$ $M_r = 198.23$

Eine Lösung von 3-(1*H*-Indol-3-yl)-3-oxopropionitril (**28**) (497 mg, 2.70 mmol) in wasserfreiem THF (46 mL) wurde mit einer frisch hergestellten etherischen Diazomethan-Lösung (15 mL, 10 mmol) versetzt und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach 20 h wurde Eisessig (3 mL) zum Reaktionsansatz zugegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat, 2:1) aufgereinigt.

Zur Herstellung dieser Diazomethan-Lösung wurde Diazald® (8.6 g, 40 mmol) in Diethylether (50 mL) gelöst und über 45 min zu einer gesättigten Lösung von KOH in Ethanol (10 mL) getropft. Die Mischung wurde auf 60 °C erhitzt und das entstandene Gas wurde mithilfe einer Destillationsbrücke gesammelt.

Ausbeute: 329 mg (61 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 125-126 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 11.81 (br s, 1H, NH), 8.11 (d, J = 2.9 Hz, 1H, 2'-H), 7.80 (dt, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H, 4'-H), 7.48 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H, 7'-H), 7.19 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.3 Hz, 1H, 6'-H), 7.11 (ddd, J = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H, 5'-H), 4.91 (s, 1H, 2-H), 3.87 (s, 3H, OCH₃).

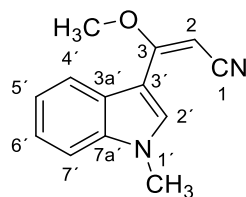
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 170.3 (C-3), 135.8 (C-7a'), 128.5 (C-2'), 124.9 (C-3a'), 122.3 (C-6'), 121.2 (C-4'), 120.6 (C-5'), 120.4 (C-1), 112.2 (C-7'), 108.5 (C-3'), 64.9 (C-2), 56.7 (OCH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3285, 2200, 1585, 1568, 1531, 1457, 1443, 1430, 1243, 1210, 1174, 1013, 744.

MS (APCI+): m/z = 199 [M+H]⁺, 200 [M+2H]²⁺.

HRMS (EI+): m/z [M]⁺ = 198.0792 (berechnet für C₁₂H₁₀N₂O: 198.0788).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

(E)-3-Methoxy-3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)propennitril (31) $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ $M_r = 212.25$

Eine Lösung von 3-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-3-oxopropionitril (**29**) (519 mg, 2.62 mmol) in wasserfreiem THF (20 mL) wurde mit einer frisch hergestellten etherischen Diazomethan-Lösung (24 mL, 16 mmol) versetzt und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach 20 h wurde Eisessig (4 mL) zum Reaktionsansatz zugegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat, 7:2) aufgereinigt.

Zur Herstellung dieser Diazomethan-Lösung wurde Diazald® (5.2 g, 24 mmol) in Diethylether (30 mL) gelöst und über 45 min zu einer gesättigten Lösung von KOH in Ethanol (6 mL) getropft. Die Mischung wurde auf 60 °C erhitzt und das entstandene Gas wurde mithilfe einer Destillationsbrücke gesammelt.

Ausbeute: 388 mg (70 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 87-90 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.11 (s, 1H, 2'-H), 7.94 (dt, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H, 4'-H), 7.35 (dt, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H, 7'-H), 7.29 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.2$ Hz, 1H, 6'-H), 7.21 (ddd, $J = 8.1, 7.0, 1.2$ Hz, 1H, 5'-H), 4.45 (s, 1H, 2-H), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, NCH_3).

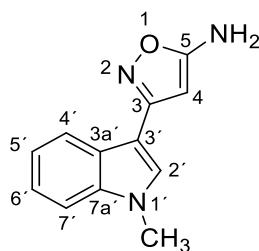
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 170.7 (C-3), 136.8 (C-7a'), 132.4 (C-2'), 126.1 (C-2'), 122.9 (C-6'), 122.2 (C-4'), 121.4 (C-5'), 120.7 (C-1), 109.9 (C-7'), 108.5 (C-3'), 64.0 (C-2), 56.2 (OCH_3), 33.6 (NCH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3424, 3075, 2933, 2192, 1581, 1565, 1534, 1475, 1455, 1368, 1305, 1234, 1156, 1116, 737.

MS (APCI+): $m/z = 213$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[\text{M}]^+ = 212.0947$ (berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: 212.0944).

HPLC-Reinheit: 96 % ($\lambda = 210$ nm), 94 % ($\lambda = 254$ nm).

3-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)isoxazol-5-amin (40) $C_{12}H_{11}N_3O$ $M_r = 213.24$

Eine Lösung von 3-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-3-oxopropionitril (338 mg, 1.71 mmol) (**29**) und Hydroxylaminhydrochlorid (591 mg, 8.51 mmol) in 2-Methoxyethanol (15 mL) wurde mit einer aus elementarem Natrium (184 mg) und Methanol (2 mL) frisch hergestellten Natriummethanolat-Lösung versetzt. Der Reaktionsansatz wurde 24 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser (30 mL) zugegeben und mit Ethylacetat (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (zwei aufeinanderfolgende Säulen: Dichlormethan/Methanol, 95:5; dann Ethylacetat/Isohexan, 3:2) aufgereinigt.

Ausbeute: 18 mg (5 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 157-161 °C

1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 7.87 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H, 4'-H), 7.56 (s, 1H, 2'-H), 7.41 (dt, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H, 7'-H), 7.32 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.2$ Hz, 1H, 6'-H), 7.25 (ddd, $J = 8.1, 7.0, 1.2$ Hz, 1H, 5'-H), 6.01 (s, 1H, 4-H), 4.01 (br s, 2H, NH_2), 3.85 (s, 3H, NCH_3).

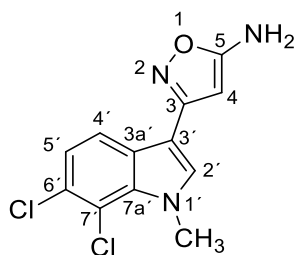
^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 166.5 (C-3), 164.1 (C-5), 137.6 (C-7a'), 129.1 (C-2'), 125.0 (C-3a'), 123.0 (C-6'), 121.4 (C-5'), 120.3 (C-4'), 110.4 (C-7'), 104.3 (C-3'), 90.0 (C-4), 33.6 (NCH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3414, 3310, 3215, 2918, 1632, 1504, 1489, 1469, 1421, 1365, 1093, 1011, 766, 739.

MS (EI+): m/z (%) = 213 (100) $[M]^+$, 158 (80).

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ = 213.0897 (berechnet für $C_{12}H_{11}N_3O$: 213.0897).

HPLC-Reinheit: 90 % ($\lambda = 210$ nm), 92 % ($\lambda = 254$ nm).

3-(6,7-Dichlor-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)isoxazol-5-amin (41)C₁₂H₉Cl₂N₃O*M*_r = 282.12

Eine Lösung von 3-(6,7-Dichlor-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-3-oxopropionitril (**47**) (683 mg, 2.56 mmol) und Hydroxylaminhydrochlorid (1.78 g, 25.6 mmol) in 2-Methoxyethanol (35 mL) wurde mit einer aus elementarem Natrium (352 mg) und Ethanol (13 mL) frisch hergestellten Natriumethanolat-Lösung versetzt. Der Reaktionsansatz wurde 22 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser (120 mL) zugegeben und mit Ethylacetat (3 × 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (60 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde zweimal mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat/Isohexan, 8:4:3 + 1 % Triethylamin) aufgereinigt.

Ausbeute: 116 mg (16 %)

oranger Feststoff

Schmelzpunkt: 148-149 °C

¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 7.71 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H, 4'-H), 7.47 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, 2'-H), 7.28 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H, 5'-H), 5.97 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, 4-H), 4.17 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H, NCH₃), 4.08 (br s, 2H, NH₂).

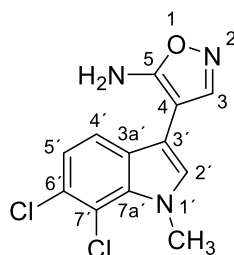
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 165.3 (C-3), 164.0 (C-5), 133.7 (C-7a'), 132.3 (C-2'), 128.1 (C-6'), 126.4 (C-3a'), 123.4 (C-5'), 119.7 (C-4'), 116.6 (C-7'), 104.6 (C-3'), 90.8 (C-4), 38.1 (NCH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3429, 3304, 3207, 2360, 2341, 1646, 1501, 1474, 1444, 1409, 1354, 1295, 1167, 1094, 1020, 866, 809, 775.

MS (EI+): *m/z* (%) = 281 (100) [(³⁵Cl₂)M]⁺, 226 (73).

HRMS (EI+): *m/z* [M]⁺ = 281.0113 (berechnet für C₁₂H₉³⁵Cl₂N₃O: 281.0117).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

4-(6,7-Dichlor-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)isoxazol-5-amin (43) $C_{12}H_9Cl_2N_3O$ $M_r = 282.12$

Eine Lösung von 2-(6,7-Dichlor-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)acetonitril (**54**) (487 mg, 2.04 mmol) in wasserfreiem THF (4 mL) wurde mit *tert*-Butoxy-bis(dimethylamino)methan (0.83 mL, 4.0 mmol) versetzt und 1.5 h unter N_2 -Atmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von Salzsäure (2 M, 2 mL) wurden weitere 30 min zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde eine gesättigte $NaHCO_3$ -Lösung (3 mL) zugegeben und mit Ethylacetat (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten $NaCl$ -Lösung (10 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das so erhaltene Zwischenprodukt (460 mg) wurde zusammen mit Hydroxylaminhydrochlorid (1.20 g, 17.3 mmol) in 2-Methoxyethanol (14 mL) gelöst und mit einer aus elementarem Natrium (203 mg) und Ethanol (8 mL) frisch hergestellten Natriumethanolat-Lösung versetzt. Der Reaktionsansatz wurde 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser (40 mL) zugegeben und mit Ethylacetat (3 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten $NaCl$ -Lösung (40 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (zwei aufeinanderfolgende Säulen: Ethylacetat/Isohexan, 5:2; dann Dichlormethan/Ethylacetat/Isohexan, 8:3:3 + 1 % Triethylamin) aufgereinigt.

Ausbeute: 173 mg (30 %)

rötlicher Feststoff

Schmelzpunkt: 146-148 °C

1H -NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 8.14 (s, 1H, 3-H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 4'-H), 7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 5'-H), 7.03 (s, 1H, 2'-H), 4.61 (s, 2H, NH_2), 4.16 (s, 3H, NCH_3).

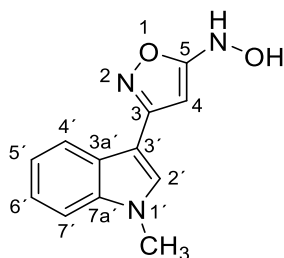
^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 165.2 (C-5), 152.2 (C-3), 133.5 (C-7a'), 130.7 (C-2'), 128.7 (C-3a'), 127.5 (C-6'), 122.1 (C-5'), 118.9 (C-4'), 116.2 (C-7'), 104.5 (C-3'), 87.5 (C-4), 37.5 (NCH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3453, 3313, 3198, 2360, 2342, 1666, 1618, 1507, 1496, 1450, 1408, 1290, 1164, 1100, 870, 801.

MS (EI+): m/z (%) = 281 (100) [$(^{35}\text{Cl}_2)\text{M}$] $^+$, 237 (57), 225 (33).

HRMS (EI+): m/z [M] $^+$ = 281.0118 (berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_9^{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$: 281.0117).

HPLC-Reinheit: 94 % (λ = 210 nm), 95 % (λ = 254 nm).

***N*-(3-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)isoxazol-5-yl)hydroxylamin (44)**C₁₂H₁₁N₃O₂*M*_r = 229.24

Eine Lösung von 3-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-3-oxopropionitril (**29**) (577 mg, 2.91 mmol) und Hydroxylaminhydrochlorid (2.02 g, 29.11 mmol) in 2-Methoxyethanol (20 mL) wurde mit einer aus elementarem Natrium (338 mg) und Ethanol (15 mL) frisch hergestellten Natriumethanolat-Lösung versetzt. Der Reaktionsansatz wurde 4 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser (40 mL) zugegeben und mit Ethylacetat (3 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde zweimal mittels FSC (Dichlormethan/Methanol/Triethylamin, 94:5:1) aufgereinigt und anschließend aus Pentan rekristallisiert.

Ausbeute: 282 mg (45 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 127-128 °C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 8.75 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, NH), 8.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, OH), 8.00 (s, 1H, 2'-H), 7.87 (dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H, 4'-H), 7.55 (dt, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H, 7'-H), 7.28 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.22 (ddd, *J* = 7.9, 7.0, 1.0 Hz, 1H, 5'-H), 6.25 (s, 1H, 4-H), 3.86 (s, 3H, NCH₃).

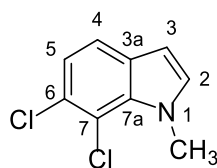
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 169.3 (C-5), 165.1 (C-3), 136.8 (C-7a'), 129.7 (C-2'), 124.0 (C-3a'), 122.3 (C-6'), 120.9 (C-5'), 119.6 (C-4'), 110.7 (C-7'), 102.9 (C-3'), 88.7 (C-4), 32.9 (NCH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3284, 1632, 1607, 1482, 1462, 1420, 1362, 1337, 1258, 1017, 771, 749.

MS (EI+): *m/z* (%) = 229 (48) [M]⁺, 213 (24), 158 (100).

HRMS (EI+): *m/z* [M]⁺ = 229.0844 (berechnet für C₁₂H₁₁N₃O₂: 229.0846).

HPLC-Reinheit: 85 % (λ = 210 nm), 84 % (λ = 254 nm).

6,7-Dichlor-1-methyl-1*H*-indol (46) $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}$ $M_r = 200.06$

Zu einer Lösung von 6,7-Dichlor-1*H*-indol (**45**) (1.50 mmol) in wasserfreiem DMF (15 mL) wurde portionsweise Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl) (66.0 mg, 1.65 mmol) bei 0 °C zugegeben und 30 min gerührt. Dann wurde tropfenweise Iodmethan (0.11 mL, 1.8 mmol) zugesetzt und weitere 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mit einer gesättigten NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Diethylether (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2 × 10 mL) und mit einer gesättigten NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat, 10:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 259 mg (86 %)

oranges Öl

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 4-H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 5-H), 6.98 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, 2-H), 6.43 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, 3-H), 4.15 (s, 3H, NCH_3).

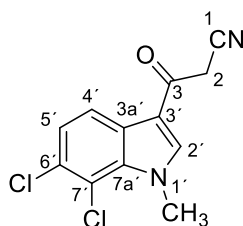
^{13}C -NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 133.2 (C-7a), 132.9 (C-2), 130.4 (C-3a), 126.5 (C-6), 121.7 (C-5), 120.3 (C-4), 115.7 (C-7), 101.6 (C-3), 37.4 (NCH_3).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2947, 1601, 1555, 1509, 1479, 1465, 1441, 1412, 1320, 1287, 1156, 1105, 950, 865, 800, 717, 661.

MS (EI+): m/z (%) = 199.0 (100) [$^{35}\text{Cl}_2$] M^+ , 201.0 (64) [$^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$] M^+ .

HRMS (EI+): m/z [M] $^+$ = 198.9951 (berechnet für $\text{C}_9\text{H}_7^{35}\text{Cl}_2\text{N}$: 198.9950).

HPLC-Reinheit: > 99 % ($\lambda = 210$ nm), 96 % ($\lambda = 254$ nm).

3-(6,7-Dichlor-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-3-oxopropionitril (47) $C_{12}H_8Cl_2N_2O$ $M_r = 267.11$

Zu einer Lösung von Cyanessigsäure (255 mg, 3.00 mmol) in Acetanhydrid (1.5 mL), die auf 50 °C erwärmt wurde, wurde 6,7-Dichlor-1-methyl-1*H*-indole (**46**) (280 mg, 1.40 mmol) zugegeben. Dann wurde die Lösung 20 min auf 85 °C erhitzt. In dieser Zeit begann das Produkt auszukristallisieren. Nach weiteren 10 min wurde abgekühlt und der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit Methanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 177 mg (47 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 170-172 °C

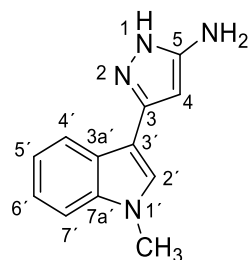
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 8.44 (s, 1H, 2'-H), 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 5'-H), 4.48 (s, 2H, 2-H), 4.14 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 182.7 (C-3), 142.2 (C-2'), 133.3 (C-7a'), 127.3 (C-6'), 127.2 (C-3a'), 124.7 (C-5'), 120.8 (C-4'), 116.1 (C-1), 115.6 (C-7'), 112.8 (C-3'), 38.0 (NCH₃), 29.8 (C-2).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3441, 3108, 3050, 2955, 2924, 2258, 1669, 1536, 1455, 1369, 1290, 1094, 869, 812, 594.

HRMS (EI⁺): *m/z* M = 266.0014 (berechnet für C₁₂H₈³⁵Cl₂N₂O: 266.0014).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

3-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-1*H*-pyrazol-5-amin (58) $C_{12}H_{12}N_4$ $M_r = 212.26$

Eine Lösung von 3-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-3-oxopropionitril (**29**) (293 mg, 1.48 mmol), Hydrazinhydrat (0.36 mL, 7.4 mmol) und p-Toluolsulfonsäurechlorid (282 mg, 1.48 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (5 mL) wurde 8h bei 82 °C unter N₂-Atmosphäre erhitzt. Danach wurde eingeeengt und der Rückstand zweimal mittels FSC (Dichlormethan/Methanol/Triethylamin, 100:5:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 87 mg (28 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 82-85 °C

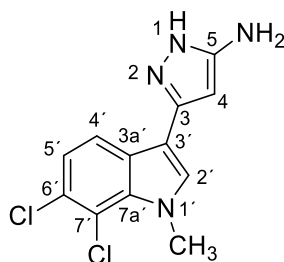
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.80 (dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H, 4'-H), 7.30 (dt, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H, 7'-H), 7.26 (ddd, *J* = 8.2, 6.7, 1.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.20 (s, 1H, 2'-H), 7.17 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.4 Hz, 1H, 5'-H), 5.87 (s, 1H, 4-H), 4.77 (br s, 2H, NH₂), 3.70 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 154.9 (C-5), 140.4 (C-3), 137.3 (C-7a'), 126.8 (C-2'), 125.9 (C-3a'), 122.5 (C-6'), 120.5 (C-5'), 119.9 (C-4'), 109.8 (C-7'), 106.2 (C-3'), 90.7 (C-4), 32.9 (CH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3176, 2939, 1620, 1600, 1479, 1418, 1332, 1248, 766, 745.

HRMS (EI⁺): *m/z* M = 212.1065 (berechnet für C₁₂H₁₂N₄: 212.1062).

HPLC-Reinheit: 85 % (λ = 210 nm), 84 % (λ = 254 nm).

3-(6,7-Dichlor-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1*H*-pyrazol-5-amin (59)C₁₂H₁₀Cl₂N₄*M*_r = 281.14

Eine Lösung von **47** (143 mg, 0.536 mmol), Hydrazinhydrat (0.10 mL, 2.1 mmol) und p-Toluolsulfonsäurechlorid (102 mg, 0.536 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (3 mL) wurde 8 h bei 82 °C unter N₂-Atmosphäre erhitzt. Danach wurde die Lösung mit Wasser (5 mL) versetzt und mit Ethylacetat (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Methanol, 95:5) aufgereinigt.

Ausbeute: 128 mg (85 %)

grauer Feststoff

Schmelzpunkt: 85-87 °C

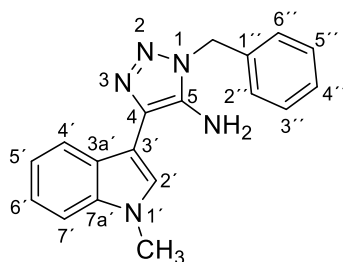
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.00 (s, 1H, 2'-H), 5.75 (s, 1H, 4-H), 5.48 (br s, 2H, NH₂), 3.92 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 153.9 (C-5), 140.1 (C-3), 133.1 (C-7a'), 130.0 (C-2'), 127.4 (C-6'), 126.9 (C-3a'), 122.3 (C-5'), 118.8 (C-4'), 115.8 (C-7'), 106.5 (C-3'), 90.5 (C-4), 37.3 (NCH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3406, 3199, 2941, 1619, 1593, 1478, 1451, 1408, 1289, 1089, 868, 797, 744, 587.

HRMS (EI⁺): *m/z* M = 280.0286 (berechnet für C₁₂H₁₀³⁵Cl₂N₄: 280.0283).

HPLC-Reinheit: 97 % (λ = 210 nm), 95 % (λ = 254 nm).

1-Benzyl-4-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-5-amin (62)C₁₈H₁₇N₅*M*_r = 303.37

Eine Dispersion von 2-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)acetonitril (**35**) (925 mg, 5.43 mmol) und Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl) (283 mg, 7.06 mmol) in wasserfreiem THF (18 mL) wurde einige Minuten gerührt. Dann wurde der Reaktionsansatz mit Benzylazid (**61**) (724 mg, 5.43 mmol) versetzt und 8 h unter N₂-Atmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde eine gesättigte NH₄Cl-Lösung (15 mL) zugegeben und mit Ethylacetat (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan, 2:1) und FSC (Ethylacetat/Isohexan, 5:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 866 mg (53 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 171-173 °C

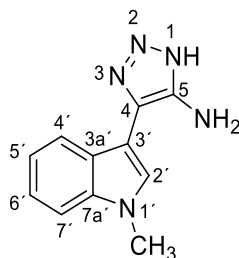
¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 7.95 (dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H, 4'-H), 7.42 – 7.33 (m, 4H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 7'-H), 7.31 – 7.24 (m, 3H, 2''-H, 6''-H, 6'-H), 7.22 (s, 1H, 2'-H), 7.15 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H, 5'-H), 5.46 (s, 2H, CH₂), 3.81 (s, 3H, NCH₃), 3.57 (s, 2H, NH₂).

¹³C-NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 137.4 (C-7a'), 137.1 (C-5), 135.3 (C-1'), 129.5 (C-3'', C-5''), 128.7 (C-4''), 128.1 (C-4), 127.7 (C-2'', C-6''), 126.8 (C-3a'), 126.2 (C-2'), 122.5 (C-6'), 121.2 (C-4'), 120.1 (C-5'), 109.8 (C-7'), 106.3 (C-3'), 51.0 (CH₂), 33.2 (NCH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3396, 3190, 2360, 2342, 1637, 1599, 1498, 1462, 1455, 1305, 1252, 1222, 738, 725, 692.

HRMS (EI⁺): *m/z* M = 303.1479 (berechnet für C₁₈H₁₇N₅: 303.1484).

HPLC-Reinheit: 96 % (λ = 210 nm), 96 % (λ = 254 nm).

4-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-5-amin (63)C₁₁H₁₁N₅ $M_r = 213.24$

Eine Lösung von **62** (126 mg, 0.368 mmol) in konzentrierter HCl (0.2 mL) und Methanol (3 mL) wurde 5 h bei 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde eine gesättigte NaHCO₃-Lösung (5 mL) zugegeben und mit Dichlormethan (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (10 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde zweimal mittels FSC (Dichlormethan/Methanol/Eisessig, 94:5:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 38 mg (48 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 94-95 °C

¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 11.49 (s, 1H, NH), 8.09 (dt, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H, 4'-H), 7.41 (s, 1H, 2'-H), 7.39 (dt, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H, 7'-H), 7.30 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.2$ Hz, 1H, 6'-H), 7.19 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.0$ Hz, 1H, 5'-H), 3.94 (s, 2H, NH₂), 3.83 (s, 3H, NCH₃).

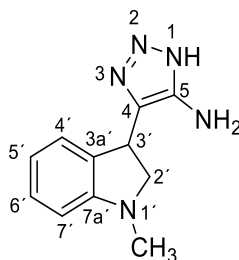
¹³C-NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 148.3 (C-5), 137.4 (C-7a'), 130.3 (C-4), 127.1 (C-2'), 126.5 (C-3a'), 122.8 (C-6'), 121.5 (C-4'), 120.4 (C-5'), 109.8 (C-7'), 105.4 (C-3'), 33.3 (NCH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3397, 3200, 2925, 1620, 1533, 1474, 1375, 1333, 1233, 1092, 941, 742.

MS (EI+): m/z (%) = 213 (100) [M]⁺, 157 (73).

HRMS (EI+): m/z [M]⁺ = 213.1012 (berechnet für C₁₁H₁₁N₅: 213.1009).

HPLC-Reinheit: 73 % ($\lambda = 210$ nm), 95 % ($\lambda = 254$ nm).

4-(1-Methylindolin-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-5-amin (64) $C_{11}H_{13}N_5$ $M_r = 215.26$

Eine Suspension von **62** (200 mg, 0.660 mmol) in flüssigem Ammoniak (5 mL) wurde so lange portionsweise mit elementarem Natrium versetzt, bis eine anhaltend blau-grün gefärbte Suspension entstand. Dann wurde bis zum Verschwinden der blau-grünen Farbe NH_4Cl zugegeben. Anschließend wurde das Gemisch bei Raumtemperatur über Nacht stehengelassen, so dass das Ammoniak verdampfen konnte. Das Rohprodukt wurde mit Wasser (5 mL) versetzt und filtriert. Das wässrige Filtrat wurde anschließend mit konzentrierter HCl leicht angesäuert und dann mit konzentrierter Ammoniaklösung auf einen pH-Wert von 8 eingestellt. Das ausgefällte Produkt wurde abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 75 mg (53 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 189-190 °C

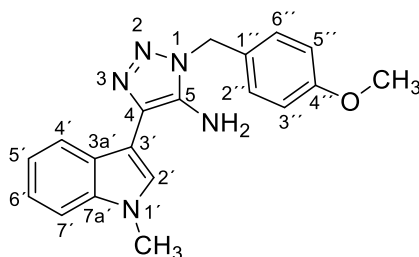
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 11.51 (s, 1H, NH), 7.16 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, 6'-H), 7.04 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, 4'-H), 6.73 (td, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H, 5'-H), 6.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 7'-H), 4.67 (dd, $J = 9.1, 5.6$ Hz, 1H, 3'-H), 3.91 (s, 2H, NH_2), 3.56 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H, 2'-H), 3.45 (dd, $J = 9.2, 5.8$ Hz, 1H, 2'-H), 2.83 (s, 3H, NCH_3).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 152.8 (C-7a'), 148.6 (C-5), 134.7 (C-4), 129.8 (C-3a'), 128.7 (C-6'), 124.8 (C-4'), 119.2 (C-5'), 108.4 (C-7'), 60.9 (C-2'), 37.8 (C-3'), 36.4 (NCH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3432, 3331, 3174, 2917, 2857, 1629, 1605, 1560, 1550, 1532, 1493, 1461, 1253, 1175, 1154, 1118, 989, 956, 746.

HRMS (EI+): m/z M = 215.1170 (berechnet für $C_{11}H_{13}N_5$: 215.1171).

HPLC-Reinheit: 91 % ($\lambda = 210$ nm), 94 % ($\lambda = 254$ nm).

1-(4-Methoxybenzyl)-4-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-5-amin (66)C₁₉H₁₉N₅O*M_r* = 333.40

Eine Dispersion von 2-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)acetonitril (**35**) (793 mg, 4.66 mmol) und Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl) (242 mg, 6.06 mmol) in wasserfreiem THF (12 mL) wurde einige Minuten gerührt. Dann wurde der Reaktionsansatz mit 4-Methoxybenzylazid (**65**) (760 mg, 4.66 mmol) versetzt und 8 h unter N₂-Atmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde eine gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben und mit Ethylacetat (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan/Eisessig, 75:25:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 598 mg (38 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 190-191 °C

¹H-NMR (400 MHz, Aceton-*d*₆): δ (ppm) = 8.25 (dt, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H, 4'-H), 7.47 (s, 1H, 2'-H), 7.38 (dt, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H, 7'-H), 7.33 – 7.24 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.20 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.09 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H, 5'-H), 6.94 – 6.86 (m, 2H, 3''-H, 5''-H), 5.44 (s, 2H, CH₂), 4.82 (br s, 2H, NH₂), 3.82 (s, 3H, NCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃).

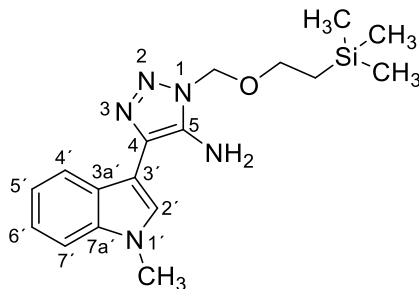
¹³C-NMR (101 MHz, Aceton-*d*₆): δ (ppm) = 160.4 (C-4'), 138.0 (C-5), 137.9 (C-7a'), 129.8 (C-2'', C-6''), 129.1 (C-1'), 127.6 (C-3a'), 127.4 (C-4), 125.9 (C-2'), 122.7 (C-4'), 122.6 (C-6'), 119.9 (C-5'), 114.9 (C-3'', C-5''), 110.0 (C-7'), 107.9 (C-3'), 55.6 (OCH₃), 49.7 (CH₂), 32.9 (NCH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3368, 3309, 3203, 1642, 1611, 1597, 1514, 1492, 1461, 1301, 1247, 1227, 1218, 1028, 732.

HRMS (EI+): *m/z* M = 333.1580 (berechnet für C₁₉H₁₉N₅O: 333.1590).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), 94 % (λ = 254 nm).

**4-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-1,2,3-triazol-5-amin
(69)**



$C_{17}H_{25}N_5OSi$

$M_r = 343.51$

Eine Dispersion von 2-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)acetonitril (**35**) (388 mg, 2.28 mmol) und Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl) (137 mg, 3.42 mmol) in wasserfreiem THF (10 mL) wurde einige Minuten gerührt. Dann wurde der Reaktionsansatz mit SEM-Azid (**69**) (395 mg, 2.28 mmol) versetzt und 8 h unter N_2 -Atmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde eine gesättigte NH_4Cl -Lösung zugegeben und mit Ethylacetat (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan, 1:1 + 1 % Eisessig) aufgereinigt und anschließend aus Pentan rekristallisiert.

Ausbeute: 149 mg (19 %)

hellbrauner Feststoff

Schmelzpunkt: 91-94 °C

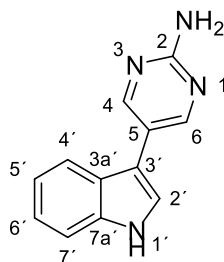
1H -NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 7.97 (dt, $J = 8.0, 0.9$ Hz, 1H, 4'-H), 7.39 (dt, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H, 7'-H), 7.28 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.2$ Hz, 1H, 6'-H), 7.25 (s, 1H, 2'-H), 7.16 (ddd, $J = 7.9, 7.0, 1.0$ Hz, 1H, 5'-H), 5.61 (s, 2H, NCH_2O), 4.06 (br s, 2H, NH_2), 3.84 (s, 3H, NCH_3), 3.69 – 3.62 (m, 2H, OCH_2), 0.98 – 0.94 (m, 2H, CH_2Si), 0.01 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$).

^{13}C -NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 138.0 (C-5), 137.4 (C-7a'), 127.1 (C-4), 126.8 (C-3a'), 126.2 (C-2'), 122.5 (C-6'), 121.1 (C-4'), 120.1 (C-5'), 109.8 (C-7'), 106.1 (C-3'), 76.3 (NCH_2O), 67.2 (OCH_2), 33.2 (NCH_3), 18.1 (CH_2Si), -1.4 ($Si(CH_3)_3$).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3406, 3340, 3237, 2951, 1645, 1626, 1559, 1499, 1467, 1397, 1298, 1260, 1250, 1224, 1102, 1075, 1015, 938, 860, 833, 791, 767, 744.

HRMS (EI+): m/z M = 343.1828 (berechnet für $C_{17}H_{25}N_5OSi$: 343.1828).

HPLC-Reinheit: > 99 % ($\lambda = 210$ nm), 97 % ($\lambda = 254$ nm).

5-(1*H*-Indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (75) $C_{12}H_{10}N_4$ $M_r = 210.24$

Die Darstellung von **75** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von *tert*-Butyl 3-Iod-1*H*-indol-1-carboxylat (**80**) (343 mg, 1.00 mmol) und 2-Amino-5-brompyrimidin (174 mg, 1.00 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan, 5:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 158 mg (75 %)

gelb-brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 218-219 °C

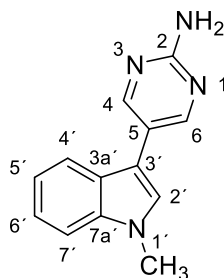
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 11.37 (s, 1H, NH), 8.55 (s, 2H, 4-H, 6-H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H, 4'-H), 7.63 (s, 1H, 2'-H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H, 7'-H), 7.14 (t, J = 7.3 Hz, 1H, 6'-H), 7.07 (t, J = 7.4 Hz, 1H, 5'-H), 6.59 (s, 2H, NH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 161.9 (C-2), 155.7 (C-4, C-6), 136.7 (C-7a'), 125.0 (C-3a'), 122.3 (C-2'), 121.5 (C-6'), 119.5 (C-5'), 118.8 (C-4'), 118.5 (C-5), 111.9 (C-7'), 110.1 (C-3').

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3490, 3296, 3143, 2927, 2882, 1643, 1630, 1553, 1541, 1480, 1457, 1328, 1129, 794, 737, 461.

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 211.09773$ (berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_4$: 211.09782).

HPLC-Reinheit: 86 % (λ = 210 nm), 98 % (λ = 254 nm).

5-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (85) $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4$ $M_r = 224.27$

Die Darstellung von **85** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **83** (351 mg, 1.37 mmol) und 2-Amino-5-brompyrimidin (238 mg, 1.37 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan, 6:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 128 mg (42 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 169-170 °C

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.58 (s, 2H, 4-H, 6-H), 7.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 4'-H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 7'-H), 7.30 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.1$ Hz, 1H, 6'-H), 7.20 (ddd, $J = 8.0, 6.9, 1.1$ Hz, 1H, 5'-H), 7.16 (s, 1H, 2'-H), 5.17 (s, 2H, NH_2), 3.84 (s, 3H, NCH_3).

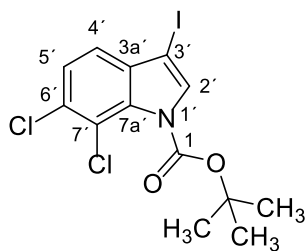
^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 161.5 (C-2), 156.8 (C-4, C-6), 137.4 (C-7a'), 126.1 (C-3a'), 125.9 (C-2'), 122.4 (C-6'), 120.3 (C-5'), 120.2 (C-5), 119.3 (C-4'), 110.3 (C-3'), 109.8 (C-7'), 33.1 (NCH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3317, 3166, 1648, 1547, 1486, 1467, 1423, 1385, 1360, 1338, 1229, 1098, 745, 730.

MS (EI+): m/z (%) = 224 (100) $[\text{M}]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[\text{M}]^+ = 224.1058$ (berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4$: 224.1056).

HPLC-Reinheit: 99 % ($\lambda = 210$ nm), 96 % ($\lambda = 254$ nm).

***tert*-Butyl 6,7-Dichlor-3-iod-1*H*-indol-1-carboxylat (87)**C₁₃H₁₂Cl₂INO₂*M*_r = 412.05

Zu einer Lösung von 6,7-Dichlorindol (**45**) (494 mg, 2.65 mmol) in wasserfreiem DMF (3 mL) wurde eine Lösung von NIS (597 mg, 2.65 mmol) in wasserfreiem DMF (4 mL) getropft. Die Lösung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf Eiswasser gegossen. Die Suspension wurde mit Dichlormethan (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Zwischenprodukt (828 mg) wurde ohne weitere Aufreinigung in Dichlormethan (6 mL) gelöst und mit einer Lösung von 4-DMAP (32.4 mg, 0.265 mmol) und Di-*tert*-Butyldicarbonat (637 mg, 2.92 mmol) in Dichlormethan (6 mL) versetzt. Anschließend wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit HCl (0.1 N, 6 mL) gewaschen und die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 584 mg (53 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 93-94 °C

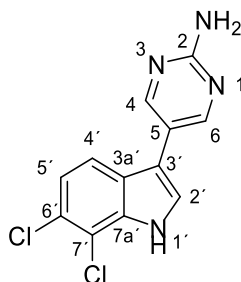
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.64 (s, 1H, 2'-H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 5'-H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 4'-H), 1.65 (s, 9H, CCH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 147.6 (C-1), 134.1 (C-2'), 133.8, 133.0, 131.2, 125.7 (C-5'), 120.7 (C-4'), 119.1 (C-7'), 85.6 (CCH₃), 63.9 (C-3'), 28.0 (CCH₃); (Die Zuordnung von C-3a', C-6' und C-7' war nicht möglich).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3155, 2989, 2971, 1755, 1449, 1415, 1372, 1365, 1327, 1313, 1253, 1219, 1143, 1129, 1061, 873, 838, 811, 767, 633, 616, 572.

HRMS (EI⁺): *m/z* *M* = 410.9279 (berechnet für C₁₃H₁₂³⁵Cl₂¹²⁷INO₂: 410.9290).

HPLC-Reinheit: 96 % (λ = 210 nm), 95 % (λ = 254 nm).

5-(6,7-Dichlor-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (89)C₁₂H₈Cl₂N₄*M_r* = 279.12

Die Darstellung von **89** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von *tert*-Butyl 6,7-Dichlor-3-iod-1*H*-indol-1-carboxylat (**87**) (366 mg, 0.889 mmol) und 2-Amino-5-brompyrimidin (155 mg, 0.889 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Dichlormethan/Methanol/Triethylamin, 93:5:2) aufgereinigt.

Ausbeute: 69 mg (28 %)

gelb-brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 185-188 °C

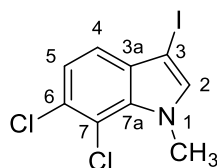
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 11.91 (br d, *J* = 2.6 Hz, 1H, NH), 8.55 (s, 2H, 4-H, 6-H), 7.76 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, 2'-H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 5'-H), 6.65 (s, 2H, NH₂).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 162.2 (C-2), 155.9 (C-4, C-6), 134.3 (C-7a'), 125.4 (C-3a'), 124.5 (C-2'), 124.0 (C-6'), 121.1 (C-5'), 118.9 (C-4'), 117.1 (C-5), 114.4 (C-7'), 111.9 (C-3').

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3385, 2678, 1641, 1560, 1541, 1478, 1437, 792.

HRMS (EI⁺): *m/z* *M* = 278.0113 (berechnet für C₁₂H₈³⁵Cl₂N₄: 278.0126).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

6,7-Dichlor-3-iod-1-methyl-1*H*-indol (90) $\text{C}_9\text{H}_6\text{Cl}_2\text{IN}$ $M_r = 325.96$

Die Darstellung von **90** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift B unter Verwendung von 6,7-Dichlor-1-methyl-1*H*-indol (**46**) (225 mg, 1.13 mmol).

Ausbeute: 347 mg (94 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 78-80 °C

^1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 7.23 (s, 2H, 4-H, 5-H), 7.12 (s, 1H, 2-H), 4.13 (s, 3H, NCH_3).

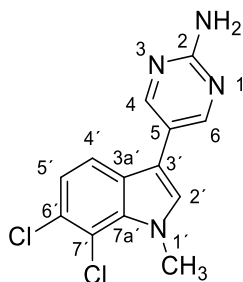
^{13}C -NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 137.0 (C-2), 133.3 (C-7a), 131.9 (C-3a), 128.0 (C-6), 122.6 (C-4 oder C-5), 120.8 (C-4 oder C-5), 115.7 (C-7), 55.1 (C-3), 37.8 (NCH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3425, 1598, 1509, 1457, 1440, 1406, 1283, 1154, 1129, 1109, 982, 868, 800, 789, 737, 663, 576.

MS (EI+): m/z (%) = 325.5 (100) [$(^{35}\text{Cl}_2)\text{M}$] $^+$.

HRMS (EI+): m/z M = 324.8924 (berechnet für $\text{C}_9\text{H}_6^{35}\text{Cl}_2^{127}\text{IN}$: 324.8922).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

5-(6,7-Dichlor-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (92) $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4$ $M_r = 293.15$

Die Darstellung von **92** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **90** (204 mg, 0.626 mmol) und 2-Amino-5-brompyrimidin (109 mg, 0.626 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Dichlormethan/Methanol/Ammoniaklösung (2 M), 100:5:1) aufgereinigt und anschließend aus Pentan rekristallisiert.

Ausbeute: 108 mg (59 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 250-252 °C

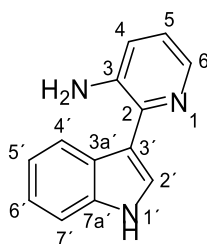
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 8.46 (s, 2H, 4-H, 6-H), 7.70 – 7.62 (m, 2H, 2'-H, 4'-H), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 5'-H), 6.67 (s, 2H, NH_2), 4.14 (s, 3H, NCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 162.3 (C-2), 156.1 (C-4, C-6), 132.7 (C-7a'), 130.7 (C-2'), 127.2 (C-3a'), 125.6 (C-6'), 121.6 (C-5'), 119.0 (C-4'), 116.5 (C-5), 114.7 (C-7'), 110.1 (C-3'), 36.9 (NCH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3334, 3171, 1655, 1561, 1544, 1480, 1449, 1409, 1353, 1288, 1101, 871, 801, 587.

HRMS (EI^+): m/z $M = 292.0287$ (berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{10}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_4$: 292.0283).

HPLC-Reinheit: > 99 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

2-(1*H*-Indol-3-yl)pyridin-3-amin (93)C₁₃H₁₁N₃*M_r* = 209.25

Die Darstellung von **93** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **80** (525 mg, 1.53 mmol) und 3-Amino-2-chlorpyridin (196 mg, 1.53 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Dichlormethan/Methanol/Triethylamin, 95:4:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 157 mg (49 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 191-194 °C

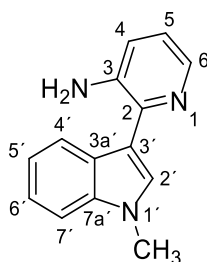
¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 8.91 (s, 1H, NH), 8.13 (dd, *J* = 4.6, 1.6 Hz, 1H, 6-H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 4'-H), 7.57 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, 2'-H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 7'-H), 7.22 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.3 Hz, 1H, 6'-H), 7.18 – 7.11 (m, 1H, 5'-H), 7.10 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, 4-H oder 5-H), 7.04 (dd, *J* = 8.0, 4.6 Hz, 1H, 4-H oder 5-H), 3.92 (s, 2H, NH₂).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 141.2 (C-2), 140.7 (C-3), 139.7 (C-6), 136.4 (C-7a'), 126.1 (C-3a'), 124.4 (C-2'), 122.6 (C-6'), 122.2 (C-4 oder C-5), 122.1 (C-4 oder C-5), 121.1 (C-4'), 120.5 (C-5'), 114.5 (C-3'), 111.5 (C-7').

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3425, 3109, 2361, 2339, 2258, 1582, 1536, 1454, 1327, 1307, 1239, 1220, 1118, 774, 750, 738, 616.

HRMS (EI+): *m/z* *M* = 209.0952 (berechnet für C₁₃H₁₁N₃: 209.0953).

HPLC-Reinheit: 98 % (λ = 210 nm), 93 % (λ = 254 nm).

2-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin-3-amin (94)C₁₄H₁₃N₃*M_r* = 223.28

Die Darstellung von **94** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **83** (295 mg, 1.15 mmol) und 3-Amino-2-chlorpyridin (147 mg, 1.15 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan, 6:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 122 mg (48 %)

hellbrauner Feststoff

Schmelzpunkt: 116-118 °C

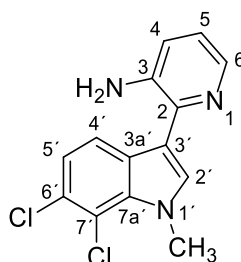
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 8.15 (ddd, *J* = 8.0, 1.3, 0.7 Hz, 1H, 4'-H), 7.95 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H, 6-H), 7.83 (s, 1H, 2'-H), 7.47 (dt, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H, 7'-H), 7.21 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.3 Hz, 1H, 6'-H), 7.13 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, 4-H), 7.09 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H, 5'-H), 6.96 (dd, *J* = 8.0, 4.5 Hz, 1H, 5-H), 5.07 (s, 2H, NH₂), 3.85 (s, 3H, NCH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 141.4 (C-3), 140.4 (C-2), 137.6 (C-6), 136.6 (C-7a'), 129.3 (C-2'), 126.9 (C-3a'), 122.0 (C-4'), 121.7 (C-6'), 121.6 (C-4), 120.8 (C-5), 119.4 (C-5'), 112.5 (C-3'), 109.7 (C-7'), 32.7 (NCH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3425, 3045, 2930, 1612, 1580, 1537, 1476, 1447, 1376, 1330, 1303, 1236, 1128, 1094, 797, 774, 743, 648, 574.

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ = 224.11795 (berechnet für C₁₄H₁₄N₃: 224.11822).

HPLC-Reinheit: 97 % (λ = 210 nm), 90 % (λ = 254 nm).

2-(6,7-Dichlor-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin-3-amin (95) $C_{14}H_{11}Cl_2N_3$ $M_r = 292.16$

Die Darstellung von **95** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **90** (326 mg, 1.00 mmol) und 3-Amino-2-chlorpyridin (129 mg, 1.00 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan, 5:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 198 mg (68 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 116-119 °C

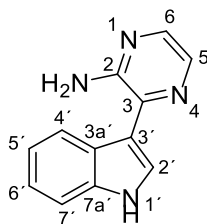
1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.12 (dd, $J = 4.1, 2.0$ Hz, 1H, 6-H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 4'-H), 7.38 (s, 1H, 2'-H), 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 5'-H), 7.07 – 6.99 (m, 2H, 4-H, 5-H), 4.16 (s, 3H, NCH_3), 3.84 (s, 2H, NH_2).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 140.5 (C-3), 139.9 (C-6), 139.9 (C-2), 133.3 (C-7a'), 131.9 (C-2'), 128.1 (C-3a'), 127.4 (C-6'), 122.4 (C-4 oder C-5), 122.3 (C-5'), 122.2 (C-4 oder C-5), 120.6 (C-4'), 115.6 (C-7'), 113.4 (C-3'), 37.5 (NCH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3385, 3168, 1633, 1582, 1547, 1531, 1478, 1454, 1440, 1410, 1363, 1290, 1257, 1141, 1102, 983, 871, 806, 767, 745, 653, 482.

HRMS (ESI+): m/z $[M+H]^+ = 292.04013$ (berechnet für $C_{14}H_{12}^{35}Cl_2N_3$: 292.04028).

HPLC-Reinheit: > 99 % ($\lambda = 210$ nm), 97 % ($\lambda = 254$ nm).

3-(1*H*-Indol-3-yl)pyrazin-2-amin (96) $C_{12}H_{10}N_4$ $M_r = 210.24$

Die Darstellung von **96** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **80** (621 mg, 1.81 mmol) und 2-Amino-3-chlorpyrazin (235 mg, 1.81 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Dichlormethan/Methanol/Triethylamin, 94:5:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 160 mg (42 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 230-233 °C

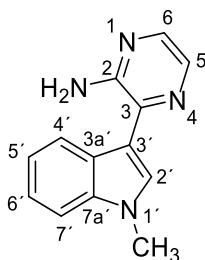
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.58 (br s, 1H, NH), 8.06 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, 5-H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 4'-H), 7.94 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, 6-H), 7.70 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 2'-H), 7.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 7'-H), 7.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, 6'-H), 7.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, 5'-H), 4.81 (br s, 2H, NH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 152.6 (C-2), 139.2 (C-6), 137.5 (C-3), 136.3 (C-7a'), 134.2 (C-5), 125.6 (C-3a'), 124.4 (C-2'), 123.1 (C-6'), 121.2 (C-4' oder C-5'), 121.0 (C-4' oder C-5'), 113.7 (C-3'), 111.5 (C-7').

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3454, 3299, 3141, 1636, 1534, 1521, 1443, 1326, 1241, 1229, 1203, 1112, 1011, 982, 809, 747, 513.

HRMS (EI+): m/z M = 210.0908 (berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4$: 210.0905).

HPLC-Reinheit: > 99 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

3-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrazin-2-amin (97) $C_{13}H_{12}N_4$ $M_r = 224.27$

Die Darstellung von **97** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **83** (311 mg, 1.21 mmol) und 2-Amino-3-chlorpyrazin (157 mg, 1.21 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan, 5:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 99 mg (36 %)

hellbrauner Feststoff

Schmelzpunkt: 126-127 °C

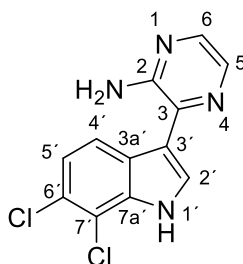
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.03 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 5-H), 8.00 (dt, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H, 4'-H), 7.90 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 6-H), 7.57 (s, 1H, 2'-H), 7.39 (dt, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H, 7'-H), 7.31 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.1$ Hz, 1H, 6'-H), 7.23 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.0$ Hz, 1H, 5'-H), 4.85 (br s, 2H, NH_2), 3.85 (s, 3H, NCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 152.6 (C-2), 138.9 (C-6), 137.8 (C-3), 137.3 (C-7a'), 134.3 (C-5), 129.2 (C-2'), 126.3 (C-3a'), 122.8 (C-6'), 121.4 (C-4'), 120.7 (C-5'), 112.1 (C-3'), 109.8 (C-7'), 33.3 (NCH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3431, 3296, 3175, 1613, 1537, 1514, 1477, 1462, 1434, 1376, 1245, 1217, 1196, 1145, 1126, 1097, 1081, 747, 737.

HRMS (EI⁺): m/z $M = 224.1060$ (berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4$: 224.1062).

HPLC-Reinheit: > 99 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

3-(6,7-Dichlor-1*H*-indol-3-yl)pyrazin-2-amin (98) $C_{12}H_8Cl_2N_4$ $M_r = 279.12$

Die Darstellung von **98** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **87** (206 mg, 0.500 mmol) und 2-Amino-3-chlorpyrazin (65 mg, 0.50 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan, 3:1 + 1 % Triethylamin) aufgereinigt und anschließend aus Pentan rekristallisiert.

Ausbeute: 65 mg (47 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 231-234 °C

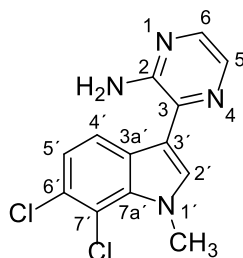
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 12.07 (s, 1H, NH), 8.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 4'-H), 8.03 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 2'-H), 7.91 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 5-H), 7.85 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, 6-H), 7.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 5'-H), 6.18 (s, 2H, NH₂).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 152.9 (C-2), 138.6 (C-6), 135.9 (C-3), 134.1 (C-7a'), 132.2 (C-5), 127.6 (C-2'), 126.8 (C-3a'), 124.4 (C-6'), 121.5 (C-4'), 121.4 (C-5'), 114.2 (C-7'), 113.2 (C-3').

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3440, 3275, 3136, 1626, 1519, 1458, 1440, 1432, 1406, 1208, 1146, 1118, 994, 865, 825, 805, 586, 479.

HRMS (EI⁺): m/z M = 278.0127 (berechnet für C₁₂H₈³⁵Cl₂N₄: 278.0126).

HPLC-Reinheit: > 99 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

3-(6,7-Dichlor-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrazin-2-amin (99) $C_{13}H_{10}Cl_2N_4$ $M_r = 293.15$

Die Darstellung von **99** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **90** (126 mg, 0.387 mmol) und 2-Amino-3-chlorpyrazin (50.2 mg, 0.387 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan, 6:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 83 mg (73 %)

hellbrauner Feststoff

Schmelzpunkt: 163-164 °C

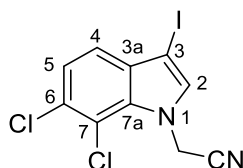
1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.04 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 5-H), 7.92 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 6-H), 7.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 4'-H), 7.50 (s, 1H, 2'-H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 5'-H), 4.80 (br s, 2H, NH_2), 4.20 (s, 3H, NCH_3).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 152.7 (C-2), 139.6 (C-6), 136.6 (C-3), 134.6 (C-5), 133.7 (C-7a'), 132.2 (C-2'), 128.1 (C-6'), 127.9 (C-3a'), 123.0 (C-5'), 120.7 (C-4'), 116.0 (C-7'), 112.3 (C-3'), 37.9 (NCH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3421, 3411, 3138, 1634, 1553, 1535, 1523, 1450, 1422, 1365, 1352, 1289, 1193, 1098, 1085, 983, 865, 808, 745, 479.

HRMS (ESI+): m/z $[M+H]^+ = 293.03549$ (berechnet für $C_{13}H_{11}^{35}Cl_2N_4$: 293.03553).

HPLC-Reinheit: 92 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

2-(6,7-Dichlor-3-iod-1*H*-indol-1-yl)acetonitril (100) $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{Cl}_2\text{IN}_2$ $M_r = 350.97$

Die Darstellung von **100** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift B unter Verwendung von **170** (592 mg, 2.63 mmol). Nach dem Abnutschen wurde der Rückstand aus Pentan rekristallisiert.

Ausbeute: 708 mg (77 %)

beige Nadeln

Schmelzpunkt: 136-138 °C

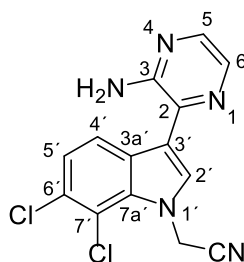
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 5-H), 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 4-H), 7.19 (s, 1H, 2-H), 5.45 (s, 2H, CH_2).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 134.4 (C-2), 132.2 (C-3a oder C-7a), 132.1 (C-3a oder C-7a), 129.6 (C-6), 124.1 (C-5), 121.3 (C-4), 115.0 (C-7), 114.7 (CN), 59.9 (C-3), 37.2 (CH_2).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3448, 2362, 2344, 1464, 1431, 1362, 1308, 1177, 1151, 1094, 989, 908, 862, 803, 689.

HRMS (EI+): m/z $M = 349.8873$ (berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_5^{35}\text{Cl}_2^{127}\text{IN}_2$: 349.8875).

HPLC-Reinheit: > 99 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

2-(3-(3-Aminopyrazin-2-yl)-6,7-dichlor-1*H*-indol-1-yl)acetonitril (101)C₁₄H₉Cl₂N₅*M*_r = 318.16

Die Darstellung von **101** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **100** (347 mg, 0.988 mmol) und 2-Amino-3-chlorpyrazin (128 mg, 0.988 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Dichlormethan/Aceton, 2:1 + 1 % Triethylamin) aufgereinigt und anschließend aus Pentan rekristallisiert.

Ausbeute: 37 mg (12 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 232-234 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.08 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, 6-H), 8.00 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, 5-H), 7.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 4'-H), 7.62 (s, 1H, 2'-H), 7.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 5'-H), 5.54 (s, 2H, CH₂), 4.72 (br s, 2H, NH₂).

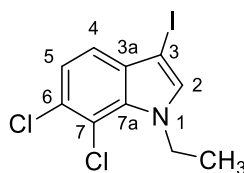
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 152.6 (C-3), 140.4 (C-5), 135.0 (C-2), 134.6 (C-6), 132.6 (C-7a'), 129.8 (C-2'), 129.5 (C-6'), 128.2 (C-3a'), 124.3 (C-5'), 121.2 (C-4'), 115.4 (C-7'), 115.3 (C-3'), 114.6 (CN), 37.4 (CH₂).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3493, 3301, 3166, 2364, 2345, 1638, 1568, 1526, 1466, 1442, 1432, 1363, 1306, 1193, 1149, 1090, 1080, 988, 864, 832, 819, 699.

MS (EI+): *m/z* (%) = 317 (100) [(³⁵Cl₂)M]⁺, 277 (32), 242 (43).

HRMS (EI+): *m/z* M = 317.0239 (berechnet für C₁₄H₉³⁵Cl₂N₅: 317.0235).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

6,7-Dichlor-1-ethyl-3-iod-1*H*-indol (102) $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{IN}$ $M_r = 339.99$

Die Darstellung von **102** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift B unter Verwendung von **162** (758 mg, 3.54 mmol).

Ausbeute: 1.16 g (96 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 46-54 °C

^1H -NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 7.25 (s, 2H, 4-H, 5-H), 7.21 (s, 1H, 2-H), 4.56 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_2CH_3).

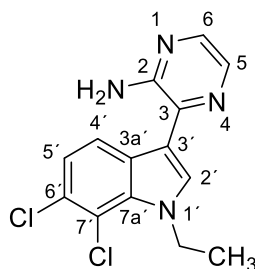
^{13}C -NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 135.6 (C-2), 132.4 (C_{ar}), 132.2 (C_{ar}), 128.2 (C_{ar}), 122.6 (CH_{ar}), 120.8 (CH_{ar}), 115.2 (C-7), 55.8 (C-3), 44.8 (CH_2), 18.0 (CH_2CH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3442, 2973, 2930, 2362, 1469, 1457, 1420, 1319, 1306, 1230, 1152, 1115, 988, 867, 804, 657.

MS (EI+): m/z (%) = 339 (100) [$(^{35}\text{Cl}_2)\text{M}$] $^+$, 324 (48).

HRMS (EI+): m/z [M] $^+$ = 338.9088 (berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_8^{35}\text{Cl}_2^{127}\text{IN}$: 338.9073).

HPLC-Reinheit (Produkt instabil): 87 % (λ = 210 nm), 66 % (λ = 254 nm).

3-(6,7-Dichlor-1-ethyl-1*H*-indol-3-yl)pyrazin-2-amin (103)C₁₄H₁₂Cl₂N₄*M*_r = 307.18

Die Darstellung von **103** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **102** (340 mg, 1.00 mmol) und 2-Amino-3-chlorpyrazin (130 mg, 1.00 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan, 5:1 + 1 % Triethylamin) aufgereinigt und anschließend aus Pentan rekristallisiert.

Ausbeute: 199 mg (65 %)

hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt: 120-122 °C

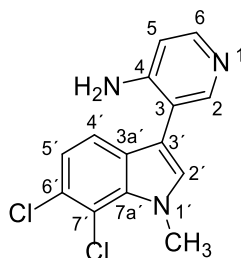
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.05 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, 5-H), 7.93 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, 6-H), 7.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 4'-H), 7.60 (s, 1H, 2'-H), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 5'-H), 4.76 (br s, 2H, NH₂), 4.63 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 1.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 152.6 (C-2), 139.6 (C-6), 136.6 (C-3), 134.5 (C-5), 132.8 (C-7a'), 130.7 (C-2'), 128.2 (C-6'), 128.1 (C-3a'), 122.8 (C-5'), 120.6 (C-4'), 115.5 (C-7'), 112.7 (C-3'), 44.7 (CH₂), 17.9 (CH₂CH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3408, 3285, 3134, 2365, 1636, 1557, 1522, 1458, 1423, 1372, 1196, 1107, 987, 865, 830, 807, 483.

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ = 307.05163 (berechnet für C₁₄H₁₃³⁵Cl₂N₄: 307.05118).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

3-(6,7-Dichlor-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin-4-amin (104) $C_{14}H_{11}Cl_2N_3$ $M_r = 292.16$

Die Darstellung von **104** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **90** (605 mg, 1.86 mmol) und 4-Amino-3-brompyridin (321 mg, 1.86 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Dichlormethan/Aceton, 1:1 + 2 % Triethylamin) aufgereinigt und anschließend aus Pentan rekristallisiert.

Ausbeute: 357 mg (66 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 188-189 °C

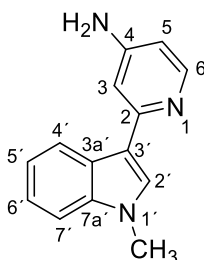
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.24 (s, 1H, 2-H), 8.21 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, 6-H), 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 4'-H), 7.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 5'-H), 7.09 (s, 1H, 2'-H), 6.64 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 5-H), 4.26 (br s, 2H, NH_2), 4.21 (s, 3H, NCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 151.0 (C-2), 151.0 (C-4), 149.1 (C-6), 133.4 (C-7a'), 131.1 (C-2'), 128.0 (C-3a'), 127.5 (C-6'), 122.1 (C-5'), 119.1 (C-4'), 115.9 (C-7'), 114.7 (C-3), 109.7 (C-3'), 109.3 (C-5), 37.3 (NCH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3451, 3124, 1644, 1591, 1575, 1498, 1447, 1409, 1286, 1277, 1097, 972, 873, 808, 731.

HRMS (EI+): m/z M = 291.0331 (berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{11}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_3$: 291.0330).

HPLC-Reinheit: > 99 % ($\lambda = 210$ nm), 96 % ($\lambda = 254$ nm).

2-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin-4-amin (105) $C_{14}H_{13}N_3$ $M_r = 223.28$

Die Darstellung von **105** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **83** (380 mg, 1.48 mmol) und 4-Amino-2-brompyridin (256 mg, 1.48 mmol). Der Rückstand wurde zweimal mittels FSC (Dichlormethan/Aceton, 1:1 + 1 % Triethylamin) aufgereinigt und anschließend aus Pentan rekristallisiert.

Ausbeute: 60 mg (18 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 158-160 °C

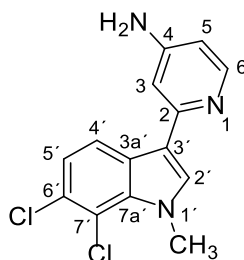
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 8.26 (dt, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H, 4'-H), 8.21 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, 6-H), 7.63 (s, 1H, 2'-H), 7.36 (dt, $J = 8.2, 1.0$ Hz, 1H, 7'-H), 7.25 (ddd, $J = 8.3, 7.0, 1.3$ Hz, 1H, 6'-H), 7.18 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.2$ Hz, 1H, 5'-H), 6.95 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, 3-H), 6.39 (dd, $J = 5.6, 2.3$ Hz, 1H, 5-H), 4.20 (br s, 2H, NH_2), 3.82 (s, 3H, NCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 155.9 (C-2), 153.6 (C-4), 150.4 (C-6), 138.1 (C-7a'), 129.5 (C-2'), 126.4 (C-3a'), 122.2 (C-6'), 121.6 (C-4'), 120.5 (C-5'), 116.2 (C-3'), 109.9 (C-7'), 107.2 (C-5), 105.7 (C-3), 33.3 (NCH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3464, 3086, 1648, 1596, 1548, 1486, 1465, 1380, 1339, 1213, 984, 814, 748.

HRMS (ESI+): m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ = 224.11822 (berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3$: 224.11822).

HPLC-Reinheit: > 99 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

2-(6,7-Dichlor-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin-4-amin (106) $C_{14}H_{11}Cl_2N_3$ $M_r = 292.16$

Die Darstellung von **106** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **90** (392 mg, 1.20 mmol) und 4-Amino-2-brompyridin (208 mg, 1.20 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Dichlormethan/Aceton, 1:1 + 1 % Triethylamin) aufgereinigt und anschließend aus Pentan rekristallisiert.

Ausbeute: 180 mg (51 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 209-210 °C

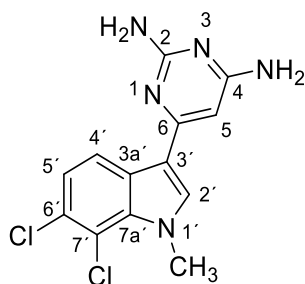
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.28 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, 6-H), 8.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 4'-H), 7.48 (s, 1H, 2'-H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 5'-H), 6.84 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 3-H), 6.42 (dd, $J = 5.6, 2.3$ Hz, 1H, 5-H), 4.19 (s, 3H, NCH_3), 4.13 (br s, 2H, NH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 154.4 (C-2), 153.0 (C-4), 150.3 (C-6), 133.8 (C-7a'), 131.9 (C-2'), 127.5 (C-3a'), 127.1 (C-6'), 122.4 (C-5'), 120.3 (C-4'), 116.3 (C-3'), 115.6 (C-7'), 107.4 (C-5), 106.2 (C-3), 37.5 (NCH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3465, 3290, 3107, 1638, 1594, 1559, 1484, 1438, 1409, 1371, 1287, 1094, 989, 866, 806.

HRMS (EI+): m/z $M = 291.0323$ (berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{11}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_3$: 291.0330).

HPLC-Reinheit: > 99 % ($\lambda = 210$ nm), 98 % ($\lambda = 254$ nm).

6-(6,7-Dichlor-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin (107) $C_{13}H_{11}Cl_2N_5$ $M_r = 308.17$

Die Darstellung von **107** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **90** (393 mg, 1.21 mmol) und 2,6-Diamino-2-chlorpyrimidin (174 mg, 1.21 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Dichlormethan/Aceton, 1:2 + 1 % Triethylamin) aufgereinigt und anschließend aus Pentan rekristallisiert.

Ausbeute: 82 mg (22 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 200-202 °C

1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2 , 35 °C): δ (ppm) = 8.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 4'-H), 7.59 (s, 1H, 2'-H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 5'-H), 6.17 (s, 1H, 5-H), 4.75 (br s, 2H, NH_2), 4.65 (br s, 2H, NH_2), 4.17 (s, 3H, NCH_3).

^{13}C -NMR (101 MHz, CD_2Cl_2 , 35 °C): δ (ppm) = 164.9 (C-2 oder C-4), 163.7 (C-2 oder C-4), 161.5 (C-6), 134.4 (C-7a'), 133.9 (C-2'), 128.0 (C-3a'), 127.6 (C-6'), 122.9 (C-5'), 121.5 (C-4'), 116.1 (C-7'), 114.7 (C-3'), 91.3 (C-5), 38.1 (NCH_3).

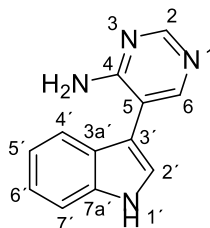
IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3472, 3392, 3150, 1604, 1581, 1527, 1454, 1412, 1360, 1290, 1128, 1084, 861, 804.

HRMS (EI+): m/z M = 307.0396 (berechnet für $C_{13}H_{11}^{35}Cl_2N_5$: 307.0392).

HPLC-Reinheit: 98 % ($\lambda = 210$ nm), 96 % ($\lambda = 254$ nm).

5-(1*H*-Indol-3-yl)pyrimidin-4-amin (108)

(Literaturbekannte Verbindung mit anderer Herstellungsweise)

 $C_{12}H_{10}N_4$ $M_r = 210.24$

Die Darstellung von **108** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **80** (538 mg, 1.57 mmol) und 4-Amino-5-brompyrimidin (273 mg, 1.57 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan, 5:1 + 1 % Triethylamin) aufgereinigt und anschließend aus Pentan rekristallisiert.

Ausbeute: 61 mg (18 %)

blassgelber Feststoff

Schmelzpunkt: 256-262 °C (Literatur^[169]: 290 °C (aus Methanol))

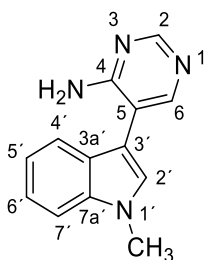
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 11.46 (br s, 1H, NH), 8.35 (s, 1H, 2-H), 8.14 (s, 1H, 6-H), 7.56 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, 2'-H), 7.51 – 7.41 (m, 2H, 4'-H, 7'-H), 7.16 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.06 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H, 5'-H), 6.46 (br s, 2H, NH₂).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 161.4 (C-4), 156.2 (C-2), 154.0 (C-6), 136.4 (C-7a'), 125.6 (C-3a'), 124.7 (C-2'), 121.6 (C-6'), 119.4 (C-5'), 118.8 (C-4'), 112.1 (C-5), 111.9 (C-7'), 107.7 (C-3').

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3396, 3326, 3191, 1642, 1589, 1555, 1484, 1459, 1403, 1329, 1244, 1098, 963, 745.

HRMS (EI+): *m/z* M = 210.0913 (berechnet für C₁₂H₁₀N₄: 210.0905).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

5-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-4-amin (109) $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4$ $M_r = 224.27$

Die Darstellung von **109** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **83** (284 mg, 1.11 mmol) und 4-Amino-5-brompyrimidin (192 mg, 1.11 mmol). Der Rückstand wurde zweimal mittels FSC (Ethylacetat/Methanol/Triethylamin, 94:5:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 80 mg (32 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 208-210 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 8.49 (s, 1H, 2-H), 8.26 (s, 1H, 6-H), 7.54 (dt, $J = 7.9$, 1.0 Hz, 1H, 4'-H), 7.43 (dt, $J = 8.3$, 0.9 Hz, 1H, 7'-H), 7.30 (ddd, $J = 8.3$, 7.0, 1.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.23 (s, 1H, 2'-H), 7.17 (ddd, $J = 8.0$, 7.0, 1.0 Hz, 1H, 5'-H), 5.19 (br s, 2H, NH_2), 3.86 (s, 3H, NCH_3).

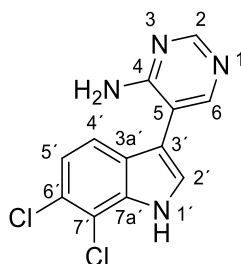
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 161.7 (C-4), 157.3 (C-2), 155.5 (C-6), 137.7 (C-7a'), 128.4 (C-2'), 126.5 (C-3a'), 122.8 (C-6'), 120.4 (C-5'), 120.0 (C-4'), 113.0 (C-5), 110.3 (C-7'), 108.2 (C-3'), 33.3 (NCH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3315, 3152, 1647, 1579, 1567, 1557, 1530, 1484, 1475, 1409, 1334, 1234, 1130, 1089, 948, 741.

MS (EI+): m/z (%) = 224 (100) $[\text{M}]^+$, 197 (32).

HRMS (EI+): m/z $[\text{M}]^+ = 224.1056$ (berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4$: 224.1056).

HPLC-Reinheit: 91 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

5-(6,7-Dichlor-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-4-amin (110)C₁₂H₈Cl₂N₄*M*_r = 279.12

Die Darstellung von **110** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **87** (412 mg, 1.00 mmol) und 4-Amino-5-brompyrimidin (174 mg, 1.00 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Methanol/Triethylamin, 94:5:1) aufgereinigt und anschließend aus Pentan rekristallisiert.

Ausbeute: 63 mg (23 %)

hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt: 302-305 °C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 12.01 (br s, 1H, N-1'-H), 8.37 (s, 1H, 2-H), 8.11 (s, 1H, 6-H), 7.64 (s, 1H, 2'-H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 5'-H), 6.55 (br s, 2H, NH₂).

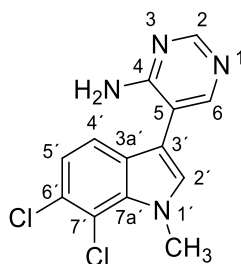
¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 161.5 (C-4), 156.8 (C-2), 154.5 (C-6), 134.3 (C-7a'), 127.1 (C-2'), 126.4 (C-3a'), 124.0 (C-6'), 121.0 (C-5'), 118.9 (C-4'), 114.5 (C-7'), 110.9 (C-5), 109.7 (C-3').

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3477, 3444, 3302, 3098, 2965, 2887, 1643, 1587, 1554, 1525, 1475, 1438, 1405, 1268, 1257, 1153, 1114, 980, 865, 789, 738.

MS (EI+): *m/z* (%) = 278 (100) [(³⁵Cl₂)M]⁺, 251 (71).

HRMS (EI+): *m/z* [M]⁺ = 278.0121 (berechnet für C₁₂H₈³⁵Cl₂N₄: 278.0121).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

5-(6,7-Dichlor-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-4-amin (111) $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4$ $M_r = 293.15$

Die Darstellung von **111** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **90** (415 mg, 1.27 mmol) und 4-Amino-5-brompyrimidin (222 mg, 1.27 mmol). Der Rückstand wurde zweimal mittels FSC (Dichlormethan/Methanol/ Triethylamin, 93:5:2) aufgereinigt.

Ausbeute: 226 mg (60 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 240-242 °C

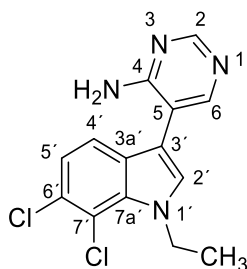
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 8.51 (s, 1H, 2-H), 8.21 (s, 1H, 6-H), 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 4'-H), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 5'-H), 7.17 (s, 1H, 2'-H), 5.04 (br s, 2H, NH_2), 4.21 (s, 3H, NCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 161.7 (C-4), 157.9 (C-2), 155.9 (C-6), 133.9 (C-7a'), 131.9 (C-2'), 128.1 (C-3a'), 127.9 (C-6'), 122.6 (C-5'), 119.2 (C-4'), 116.4 (C-7'), 111.6 (C-5), 108.6 (C-3'), 37.7 (NCH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3317, 3148, 1655, 1584, 1567, 1542, 1529, 1478, 1450, 1410, 1341, 1286, 1239, 1165, 1096, 973, 869, 803, 793, 588.

HRMS (EI⁺): m/z M = 292.0278 (berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{10}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_4$: 292.0283).

HPLC-Reinheit: 99 % ($\lambda = 210$ nm), 96 % ($\lambda = 254$ nm).

5-(6,7-Dichlor-1-ethyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-4-amin (112)C₁₄H₁₂Cl₂N₄*M_r* = 307.18

Die Darstellung von **112** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **102** (340 mg, 1.00 mmol) und 4-Amino-5-brompyrimidin (174 mg, 1.00 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Methanol/Triethylamin, 94:5:1) aufgereinigt und anschließend aus Pentan rekristallisiert.

Ausbeute: 165 mg (54 %)

hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt: 174-176 °C

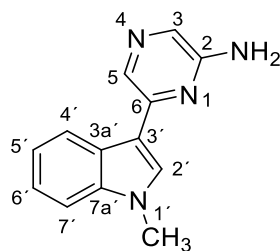
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.58 (s, 1H, 2-H), 8.24 (s, 1H, 6-H), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.20 (s, 1H, 2'-H), 5.11 (br s, 2H, NH₂), 4.64 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 1.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 161.2 (C-4), 157.5 (C-2), 155.5 (C-6), 132.6 (C-7a'), 129.7 (C-2'), 128.1 (C-6'), 127.7 (C-3a'), 122.4 (C-5'), 118.7 (C-4'), 115.8 (C-7'), 111.4 (C-5), 108.6 (C-3'), 44.3 (CH₂), 17.8 (CH₂CH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3458, 3300, 3108, 2361, 1651, 1566, 1473, 1454, 1427, 1340, 1224, 1168, 1102, 976, 869, 802, 792, 597.

HRMS (ESI+): *m/z* [M+H]⁺ = 307.05162 (berechnet für C₁₄H₁₃³⁵Cl₂N₄: 307.05118).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

6-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrazin-2-amin (113)C₁₃H₁₂N₄ $M_r = 224.27$

Die Darstellung von **113** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **83** (302 mg, 1.17 mmol) und 2-Amino-6-chlorpyrazin (152 mg, 1.17 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (zwei aufeinanderfolgende Säulen: Dichlormethan/Methanol/Triethylamin, 95:4:1; dann Ethylacetat/Isohexan, 4:1 + 0.5 % Triethylamin) aufgereinigt und anschließend aus Pentan rekristallisiert.

Ausbeute: 110 mg (42 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 145-147 °C

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 8.36 – 8.33 (m, 2H, 5-H, 4'-H), 7.75 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H, 3-H), 7.70 (s, 1H, 2'-H), 7.39 (dt, $J = 8.2, 1.0$ Hz, 1H, 7'-H), 7.29 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.3$ Hz, 1H, 6'-H), 7.22 (ddd, $J = 8.1, 7.0, 1.2$ Hz, 1H, 5'-H), 4.60 (br s, 2H, NH₂), 3.84 (s, 3H, NCH₃).

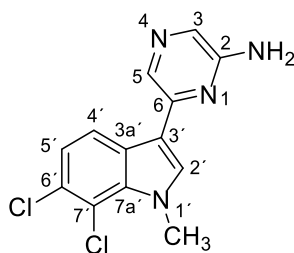
¹³C-NMR (101 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 154.3 (C-2), 148.8 (C-6), 138.2 (C-7a'), 131.3 (C-5), 129.8 (C-2'), 128.0 (C-3), 126.3 (C-3a'), 122.6 (C-6'), 121.9 (C-4'), 121.0 (C-5'), 113.0 (C-3'), 110.1 (C-7'), 33.5 (NCH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3445, 3296, 3160, 1616, 1541, 1526, 1478, 1434, 1389, 1369, 1235, 1217, 732.

MS (EI+): m/z (%) = 224 (100) [M]⁺, 197 (66).

HRMS (EI+): m/z [M]⁺ = 224.1039 (berechnet für C₁₃H₁₂N₄: 224.1056).

HPLC-Reinheit: > 99 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

6-(6,7-Dichlor-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrazin-2-amin (114) $C_{13}H_{10}Cl_2N_4$ $M_r = 293.15$

Die Darstellung von **114** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **90** (616 mg, 1.89 mmol) und 2-Amino-6-chlorpyrazin (245 mg, 1.89 mmol). Der Rückstand wurde zweimal mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan, 5:1 + 1 % Triethylamin) aufgereinigt und anschließend aus Pentan rekristallisiert.

Ausbeute: 343 mg (62 %)

hellbrauner Feststoff

Schmelzpunkt: 205-208 °C

1H -NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 8.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 4'-H), 8.24 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H, 5-H), 7.78 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H, 3-H), 7.58 (s, 1H, 2'-H), 7.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 5'-H), 4.62 (br s, 2H, NH_2), 4.19 (s, 3H, NCH_3).

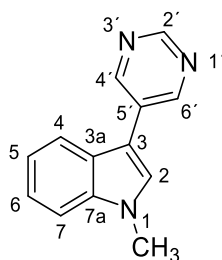
^{13}C -NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 154.2 (C-2), 147.7 (C-6), 134.3 (C-7a'), 132.7 (C-2'), 131.3 (C-5), 128.6 (C-3), 127.9 (C-3a'), 127.7 (C-6'), 122.9 (C-5'), 121.4 (C-4'), 116.1 (C-7'), 113.1 (C-3'), 38.1 (NCH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3456, 3311, 3186, 1636, 1560, 1530, 1455, 1433, 1409, 1357, 1255, 1216, 1124, 1085, 1002, 868, 833, 801.

MS (EI+): m/z (%) = 292 (100) [$(^{35}Cl_2)M$] $^+$.

HRMS (EI+): m/z [M] $^+$ = 292.0277 (berechnet für $C_{13}H_{10}^{35}Cl_2N_4$: 292.0277).

HPLC-Reinheit: > 99 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

1-Methyl-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-indol (116) $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3$ $M_r = 209.25$

Die Darstellung von **116** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **83** (1.00 g, 4.77 mmol) und 5-Brompyrimidin (758 mg, 4.77 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan, 3:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 151 mg (15 %)

rötlicher Feststoff

Schmelzpunkt: 118-119 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 9.03 (s, 1H, 2'-H), 9.00 (s, 2H, 4'-H, 6'-H), 7.86 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H, 4-H), 7.42 (dt, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H, 7-H), 7.37 (s, 1H, 2-H), 7.31 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.2 Hz, 1H, 6-H), 7.22 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H, 5-H), 3.85 (s, 3H, NCH_3).

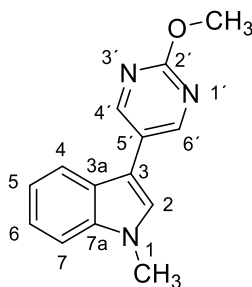
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 156.1 (C-2'), 154.7 (C-4', C-6'), 138.1 (C-7a), 130.2 (C-5'), 127.8 (C-2), 125.9 (C-3a), 122.9 (C-6), 121.0 (C-5), 119.5 (C-4), 110.4 (C-7), 109.5 (C-3), 33.4 (NCH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3429, 2926, 1709, 1578, 1547, 1534, 1477, 1465, 1430, 1413, 1374, 1351, 1336, 1235, 1186, 1137, 1120, 1083, 938, 822, 747, 727, 695, 625.

MS (EI+): m/z (%) = 209 (100) $[\text{M}]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[\text{M}]^+$ = 209.0949 (berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3$: 209.0947).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

3-(2-Methoxypyrimidin-5-yl)-1-methyl-1*H*-indol (117) $C_{14}H_{13}N_3O$ $M_r = 239.28$

Die Darstellung von **117** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **83** (960 mg, 4.58 mmol) und 5-Brom-2-methoxypyrimidin (521 mg, 2.76 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan, 3:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 60 mg (5 %)

rötlicher Feststoff

Schmelzpunkt: 130-132 °C

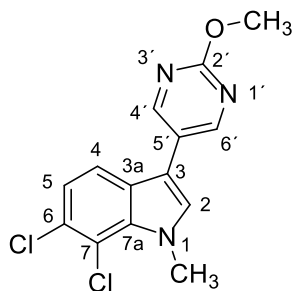
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.77 (s, 2H, 4'-H, 6'-H), 7.78 (dt, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H, 4-H), 7.40 (dt, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H, 7-H), 7.32 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.1$ Hz, 1H, 6-H), 7.23 (s, 1H, 2-H), 7.22 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.0$ Hz, 1H, 5-H), 4.07 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, NCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 164.0 (C-2'), 157.2 (C-4', C-6'), 137.4 (C-7a), 126.3 (C-2), 125.9 (C-3a), 123.4 (C-5'), 122.5 (C-6), 120.4 (C-5), 119.1 (C-4), 109.8 (C-7), 109.3 (C-3), 54.9 (OCH_3), 33.0 (NCH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3429, 1550, 1535, 1474, 1463, 1416, 1376, 1320, 1028, 738.

HRMS (ESI+): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 240.11325$ (berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$: 240.11314).

HPLC-Reinheit: 93 % ($\lambda = 210$ nm), 97 % ($\lambda = 254$ nm).

6,7-Dichlor-3-(2-methoxypyrimidin-5-yl)-1-methyl-1*H*-indol (118) $C_{14}H_{11}Cl_2N_3O$ $M_r = 308.16$

Die Darstellung von **118** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **90** (307 mg, 0.942 mmol) und 5-Brom-2-methoxypyrimidin (178 mg, 0.942 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan, 1:1) aufgereinigt und anschließend aus Dichlormethan und einigen Tropfen Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 88 mg (30 %)

hellgrauer Feststoff

Schmelzpunkt: 197-198 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.68 (s, 2H, 4'-H, 6'-H), 7.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 4-H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 5-H), 7.13 (s, 1H, 2-H), 4.22 (s, 3H, NCH₃), 4.07 (s, 3H, OCH₃).

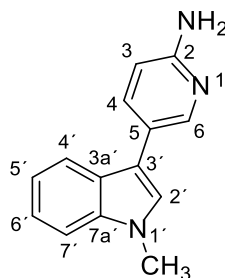
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 164.4 (C-2'), 157.6 (C-4', C-6'), 133.6 (C-7a), 129.7 (C-2), 127.7 (C-6), 127.4 (C-3a), 122.6 (C-5), 122.1 (C-5'), 118.0 (C-4), 116.1 (C-7), 109.7 (C-3), 55.0 (OCH₃), 37.5 (NCH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3444, 1560, 1539, 1475, 1418, 1366, 1338, 1299, 1186, 1100, 1046, 1027, 872, 788.

MS (EI+): m/z (%) = 307 (100) [³⁵Cl₂M]⁺, 278 (24).

HRMS (EI+): m/z [M]⁺ = 307.0273 (berechnet für C₁₄H₁₁³⁵Cl₂N₃O: 307.0274).

HPLC-Reinheit: > 99 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

5-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin-2-amin (119) $C_{14}H_{13}N_3$ $M_r = 223.28$

Die Darstellung von **119** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **83** (340 mg, 1.32 mmol) und 2-Amino-5-brompyridin (229 mg, 1.32 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan, 6:1 + 1 % Triethylamin) aufgereinigt.

Ausbeute: 98 mg (33 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 47-50 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 8.34 (dd, $J = 2.4, 0.9$ Hz, 1H, 6-H), 7.80 (dt, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H, 4'-H), 7.72 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H, 4-H), 7.38 (dt, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H, 7'-H), 7.26 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.1$ Hz, 1H, 6'-H), 7.19 (s, 1H, 2'-H), 7.15 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.1$ Hz, 1H, 5'-H), 6.61 (dd, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H, 3-H), 4.48 (br s, 2H, NH_2), 3.82 (s, 3H, NCH_3).

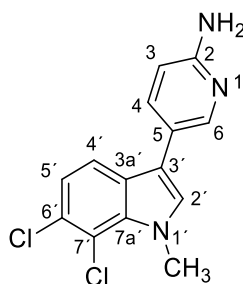
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 157.2 (C-2), 146.6 (C-6), 137.8 (C-7a'), 137.1 (C-4), 126.5 (C-3a'), 126.2 (C-2'), 122.3 (C-5), 122.2 (C-6'), 120.0 (C-5'), 119.8 (C-4'), 113.7 (C-3'), 109.9 (C-7'), 108.8 (C-3), 33.1 (NCH_3).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3054, 3020, 2986, 2306, 1615, 1549, 1495, 1422, 1265, 1217, 739, 705, 668.

MS (EI+): m/z (%) = 223 (100) $[\text{M}]^+$.

HRMS (EI+): m/z $[\text{M}]^+ = 223.1090$ (berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3$: 223.1104).

HPLC-Reinheit: > 99 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

5-(6,7-Dichlor-1-methyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin-2-amin (120)C₁₄H₁₁Cl₂N₃*M_r* = 292.16

Die Darstellung von **120** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **90** (328 mg, 1.00 mmol) und 2-Amino-5-brompyridin (174 mg, 1.00 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (zwei aufeinanderfolgende Säulen: Ethylacetat/Isohexan, 6:1 + 1 % Triethylamin; dann Dichlormethan/Methanol/Triethylamin, 96:2:2) aufgereinigt und anschließend aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 122 mg (42 %)

hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt: 168-170 °C

¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 8.24 (dd, *J* = 2.4, 0.9 Hz, 1H, 6-H), 7.61 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H, 4-H), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 5'-H), 7.10 (s, 1H, 2'-H), 6.60 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H, 3-H), 4.52 (br s, 2H, NH₂), 4.17 (s, 3H, NCH₃).

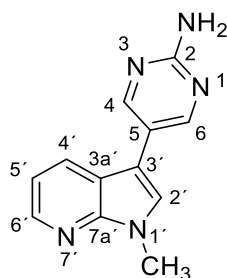
¹³C-NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 157.6 (C-2), 147.1 (C-6), 137.4 (C-4), 133.8 (C-7a'), 129.8 (C-2'), 128.2 (C-3a'), 127.2 (C-6'), 122.0 (C-5'), 120.8 (C-5), 119.0 (C-4'), 116.0 (C-7'), 114.2 (C-3'), 108.8 (C-3), 37.5 (NCH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3467, 3280, 3174, 1624, 1570, 1547, 1495, 1449, 1411, 1401, 1365, 1317, 1288, 1170, 1139, 1099, 970, 869, 826, 805.

MS (EI+): *m/z* (%) = 291 (100) [(³⁵Cl₂)M]⁺.

HRMS (EI+): *m/z* [M]⁺ = 291.0320 (berechnet für C₁₄H₁₁³⁵Cl₂N₃: 291.0325).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

5-(1-Methyl-1*H*-pyrrol[2,3-*b*]pyridin-3-yl)pyrimidin-2-amin (123) $C_{12}H_{11}N_5$ $M_r = 225.26$

Die Darstellung von **123** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **122** (309 mg, 1.20 mmol) und 2-Amino-5-brompyrimidin (208 mg, 1.20 mmol). Der Rückstand wurde zweimal mittels FSC (Dichlormethan/Aceton, 1:1 + 1 % Triethylamin) aufgereinigt und anschließend aus Dichlormethan und einigen Tropfen Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 86 mg (32 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 239-241 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 8.57 (s, 2H, 4-H, 6-H), 8.31 (dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 1H, 6'-H), 8.20 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H, 4'-H), 7.84 (s, 1H, 2'-H), 7.15 (dd, $J = 7.9, 4.6$ Hz, 1H, 5'-H), 6.63 (br s, 2H, NH_2), 3.85 (s, 3H, NCH_3).

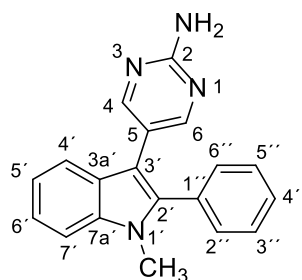
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) = 162.1 (C-2), 155.4 (C-4, C-6), 147.6 (C-7a'), 142.8 (C-6'), 127.7 (C-4'), 126.2 (C-2'), 117.4 (C-5 oder C-3a'), 117.4 (C-5 oder C-3a'), 115.9 (C-5'), 108.0 (C-3'), 30.9 (NCH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3320, 3169, 1650, 1592, 1550, 1537, 1488, 1459, 1410, 1351, 1297, 1161, 940, 832, 806, 792, 771, 631.

MS (EI+): m/z (%) = 225 (100) [$\text{M}]^+$.

HRMS (EI+): m/z [$\text{M}]^+$ = 225.0999 (berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5$: 225.1009).

HPLC-Reinheit: 96 % ($\lambda = 210$ nm), 99 % ($\lambda = 254$ nm).

5-(1-Methyl-2-phenyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (126)C₁₉H₁₆N₄*M_r* = 300.37

Die Darstellung von **126** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **124** (693 mg, 2.42 mmol) und 2-Amino-5-brompyrimidin (422 mg, 2.42 mmol). Der Rückstand wurde zweimal mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan, 1:1) aufgereinigt und anschließend aus Pentan rekristallisiert.

Ausbeute: 142 mg (20 %)

hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt: 233-234 °C

¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 8.20 (s, 2H, 4-H, 6-H), 7.65 (dt, *J* = 8.0, 0.9 Hz, 1H, 4'-H), 7.47 – 7.42 (m, 4H, 7'-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 7.39 – 7.33 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.30 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.18 (ddd, *J* = 7.9, 7.0, 1.0 Hz, 1H, 5'-H), 5.02 (br s, 2H, NH₂), 3.67 (s, 3H, NCH₃).

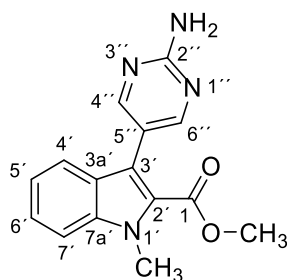
¹³C-NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 161.6 (C-2), 158.8 (C-4, C-6), 138.6 (C-2'), 137.8 (C-7a'), 131.7 (C-1'), 131.5 (C-2'', C-6''), 129.0 (C-3'', C-5'), 128.8 (C-4'), 127.2 (C-3a'), 122.7 (C-6'), 120.6 (C-5'), 119.9 (C-5), 119.1 (C-4'), 110.1 (C-7'), 108.8 (C-3'), 31.2 (NCH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3458, 3290, 3151, 1637, 1618, 1542, 1497, 1490, 1469, 1368, 1356, 1323, 1259, 1195, 1096, 801, 748, 737, 699.

MS (EI+): *m/z* (%) = 300 (100) [M]⁺.

HRMS (EI+): *m/z* [M]⁺ = 300.1355 (berechnet für C₁₉H₁₆N₄: 300.1369).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

3-(2-Aminopyrimidin-5-yl)-1-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäuremethylester (130)C₁₅H₁₄N₄O₂*M*_r = 282.30

Die Darstellung von **130** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **129** (473 mg, 1.50 mmol) und 2-Amino-5-brompyrimidin (261 mg, 1.50 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (zwei aufeinanderfolgende Säulen: Dichlormethan/Ethylacetat, 1:1 + 1 % Triethylamin; dann Dichlormethan/Ethylacetat, 4:1 + 1 % Triethylamin) aufgereinigt.

Ausbeute: 60 mg (14 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 155-157 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.41 (s, 2H, 4''-H, 6''-H), 7.54 (dt, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H, 4'-H), 7.46 – 7.40 (m, 2H, 6'-H, 7'-H), 7.19 (ddd, *J* = 8.0, 6.3, 1.6 Hz, 1H, 5'-H), 5.42 (br s, 2H, NH₂), 4.10 (s, 3H, NCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃).

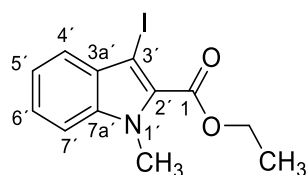
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 162.5 (C-1), 161.1 (C-2''), 158.9 (C-4'', C-6''), 138.7 (C-7a'), 126.3 (C-3a'), 125.9 (C-6'), 124.8 (C-2'), 121.3 (C-5'), 120.8 (C-4'), 118.8 (C-5'), 117.4 (C-3'), 110.4 (C-7'), 51.7 (OCH₃), 32.3 (NCH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3330, 3177, 2950, 1705, 1657, 1604, 1540, 1494, 1463, 1438, 1360, 1329, 1264, 1245, 1197, 1101, 805, 737.

MS (EI+): *m/z* (%) = 282 (100) [M]⁺.

HRMS (EI+): *m/z* [M]⁺ = 282.1104 (berechnet für C₁₅H₁₄N₄O₂: 282.1111).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

3-Iod-1-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (134) $C_{12}H_{12}INO_2$ $M_r = 329.14$

Zu einer Lösung von 3-Iod-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester **133** (1.06 g, 3.37 mmol) in wasserfreiem DMF (16 mL) wurde portionsweise Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl) (175 mg, 4.38 mmol) bei 0 °C zugegeben und 30 min gerührt. Dann wurde tropfenweise Iodmethan (0.27 mL, 4.38 mmol) zugesetzt und weitere 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mit einer gesättigten NaCl-Lösung (10 mL) versetzt und mit Dichlormethan (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat, 9:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 833 mg (75 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 54-55 °C

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.57 (ddd, J = 8.1, 1.2, 0.8 Hz, 1H, 4'-H), 7.40 (ddd, J = 8.5, 6.7, 1.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.35 (dt, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H, 7'-H), 7.23 (ddd, J = 8.0, 6.7, 1.1 Hz, 1H, 5'-H), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH_2), 4.07 (s, 3H, N-1'- CH_3), 1.50 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_2CH_3).

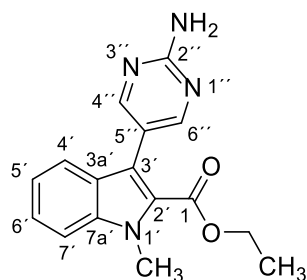
^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 161.4 (C-1), 139.0 (C-7a'), 130.3 (C-3a'), 128.7 (C-2'), 126.0 (C-6'), 123.9 (C-4'), 121.4 (C-5'), 110.4 (C-7'), 66.5 (C-3'), 61.3 (CH_2), 33.0 (N-1'- CH_3), 14.3 (CH_2CH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3444, 2979, 2935, 1692, 1494, 1459, 1391, 1379, 1249, 1228, 1105, 1012, 746.

MS (EI+): m/z (%) = 329 (100) [$(^{127}I)M$] $^+$, 301 (45).

HRMS (EI+): m/z [M] $^+$ = 328.9908 (berechnet für $C_{12}H_{12}^{127}INO_2$: 328.9907).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

3-(2-Aminopyrimidin-5-yl)-1-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (135)C₁₆H₁₆N₄O₂*M*_r = 296.33

Die Darstellung von **135** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **134** (833 mg, 2.53 mmol) und 2-Amino-5-brompyrimidin (440 mg, 2.53 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (drei aufeinanderfolgende Säulen: Dichlormethan/Ethylacetat, 4:1 + 1 % Triethylamin; dann Dichlormethan/Ethylacetat, 7:1 + 1 % Triethylamin; dann Isohexan/Ethylacetat, 4:1) aufgereinigt und anschließend aus THF umkristallisiert.

Ausbeute: 120 mg (16 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 188-189 °C

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.40 (s, 2H, 4''-H, 6''-H), 7.53 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H, 4'-H), 7.44 (dt, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H, 7'-H), 7.43 – 7.39 (m, 1H, 6'-H), 7.18 (ddd, *J* = 8.0, 6.5, 1.4 Hz, 1H, 5'-H), 5.09 (br s, 2H, NH₂), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 4.10 (s, 3H, N-1'-CH₃), 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₂CH₃).

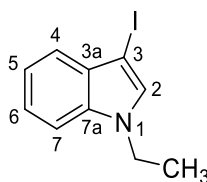
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 162.1 (C-1), 161.7 (C-2''), 159.2 (C-4'', C-6''), 138.6 (C-7a'), 126.5 (C-3a'), 125.7 (C-6'), 125.2 (C-2'), 121.1 (C-5'), 120.8 (C-4'), 119.0 (C-5'), 117.7 (C-3'), 110.3 (C-7'), 60.8 (CH₂), 32.2 (N-1'-CH₃), 14.0 (CH₂CH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3374, 3193, 1690, 1646, 1531, 1491, 1366, 1351, 1328, 1268, 1245, 1183, 1100, 805, 741.

MS (EI+): *m/z* (%) = 296 (100) [M]⁺, 268 (39).

HRMS (EI+): *m/z* [M]⁺ = 296.1268 (berechnet für C₁₆H₁₆N₄O₂: 296.1268).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-Ethyl-3-iod-1*H*-indol (137) $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{IN}$ $M_r = 271.10$

Die Darstellung von **137** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift B unter Verwendung von 1-Ethyl-1*H*-indol **136** (323 mg, 2.22 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat, 15:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 504 mg (84 %)

oranges Öl

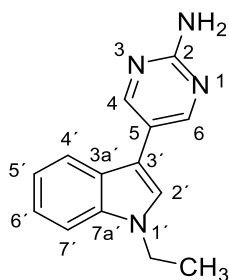
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 7.39 (ddd, $J = 7.9, 1.2, 0.7$ Hz, 1H, 4-H), 7.35 (dt, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H, 7-H), 7.25 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.2$ Hz, 1H, 6-H), 7.24 (s, 1H, 2-H), 7.17 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.0$ Hz, 1H, 5-H), 4.18 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_2), 1.44 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 136.3 (C-7a), 131.7 (C-2), 130.8 (C-3a), 122.8 (C-6), 121.3 (C-4), 120.5 (C-5), 110.0 (C-7), 54.8 (C-3), 41.8 (CH_2), 15.7 (CH_2CH_3).

MS (EI+): m/z (%) = 271 (100) [$(^{127}\text{I})\text{M}$] $^+$, 256 (62).

HRMS (EI+): m/z [M] $^+$ = 270.9853 (berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}^{127}\text{IN}$: 270.9852).

HPLC-Reinheit: Die Reinheit konnte aufgrund der schnellen Zersetzung der Verbindung nicht bestimmt werden.

5-(1-Ethyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (138) $C_{14}H_{14}N_4$ $M_r = 238.29$

Die Darstellung von **138** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **137** (486 mg, 1.79 mmol) und 2-Amino-5-brompyrimidin (312 mg, 1.79 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (zwei aufeinanderfolgende Säulen: Ethylacetat/Isohexan, 5:1 + 1 % Triethylamin; dann Dichlormethan/Ethanol/Triethylamin, 94:5:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 185 mg (43 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 148-150 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.58 (s, 2H, 4-H, 6-H), 7.76 (dt, $J = 8.0, 0.9$ Hz, 1H, 4'-H), 7.40 (dt, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H, 7'-H), 7.28 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.2$ Hz, 1H, 6'-H), 7.23 (s, 1H, 2'-H), 7.19 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.0$ Hz, 1H, 5'-H), 5.14 (br s, 2H, NH_2), 4.22 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_2), 1.52 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

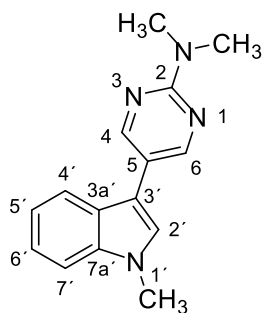
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 161.4 (C-2), 156.8 (C-4, C-6), 136.5 (C-7a'), 126.3 (C-3a'), 124.2 (C-2'), 122.3 (C-6'), 120.3 (C-5), 120.2 (C-5'), 119.4 (C-4'), 110.4 (C-3'), 109.9 (C-7'), 41.3 (CH_2), 15.6 (CH_2CH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3450, 3323, 3167, 2974, 1667, 1638, 1605, 1547, 1495, 1469, 1379, 1352, 1212, 1161, 798, 741.

MS (EI+): m/z (%) = 238 (100) $[\text{M}]^+$, 223 (52).

HRMS (EI+): m/z $[\text{M}]^+$ = 238.1211 (berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4$: 238.1213).

HPLC-Reinheit: > 99 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

***N,N*-Dimethyl-5-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (139)**C₁₅H₁₆N₄*M*_r = 252.32

Zu einer Lösung von **85** (225 mg, 1.00 mmol) in wasserfreiem DMF (4 mL) wurde portionsweise Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl) (58 mg, 1.4 mmol) bei 40 °C zugegeben und 30 min gerührt. Dann wurde tropfenweise Iodmethan (75 µL, 1.2 mmol) zugesetzt und weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mit Wasser (5 mL) versetzt und mit Ethylacetat (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (10 mL) und einer gesättigten NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan, 2:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 71 mg (28 %)

hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt: 87-88 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.60 (s, 2H, 4-H, 6-H), 7.77 (dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H, 4'-H), 7.36 (dt, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H, 7'-H), 7.28 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.18 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1H, 5'-H), 7.12 (s, 1H, 2'-H), 3.83 (s, 3H, N-1'-CH₃), 3.24 (s, 6H, N(CH₃)₂).

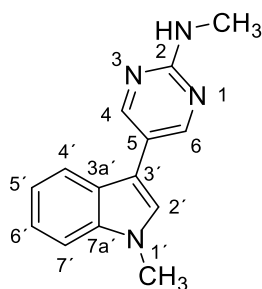
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 161.1 (C-2), 156.2 (C-4, C-6), 137.4 (C-7a'), 126.3 (C-3a'), 125.6 (C-2'), 122.3 (C-6'), 120.1 (C-5'), 119.5 (C-4'), 117.2 (C-5), 110.9 (C-3'), 109.7 (C-7'), 37.4 (N(CH₃)₂), 33.0 (N-1'-CH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3423, 2929, 2859, 1608, 1549, 1525, 1407, 1369, 1234, 972, 737, 727, 520.

MS (EI+): *m/z* (%) = 252 (100) [M]⁺, 223 (40).

HRMS (EI+): *m/z* [M]⁺ = 252.1370 (berechnet für C₁₅H₁₆N₄: 252.1369).

HPLC-Reinheit: 97 % (λ = 210 nm), 98 % (λ = 254 nm).

***N*-Methyl-5-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (140)** $C_{14}H_{14}N_4$ $M_r = 238.29$

Zu einer Lösung von **85** (225 mg, 1.00 mmol) in wasserfreiem DMF (4 mL) wurde portionsweise Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl) (58 mg, 1.4 mmol) bei 40 °C zugegeben und 30 min gerührt. Dann wurde tropfenweise Iodmethan (75 µL, 1.2 mmol) zugesetzt und weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mit Wasser (5 mL) versetzt und mit Ethylacetat (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (10 mL) und einer gesättigten NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan, 2:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 81 mg (34 %)

hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt: 137-139 °C

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.58 (s, 2H, 4-H, 6-H), 7.76 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H, 4'-H), 7.37 (dt, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H, 7'-H), 7.29 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H, 6'-H), 7.19 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H, 5'-H), 7.13 (s, 1H, 2'-H), 5.23 (br d, J = 5.1 Hz, 1H, NH), 3.83 (s, 3H, N-1'- CH_3), 3.06 (d, J = 5.1 Hz, 3H, $NHCH_3$).

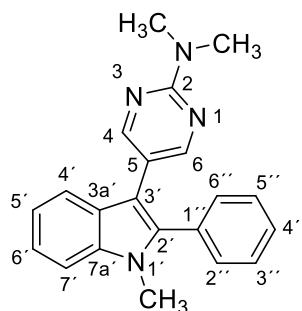
^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 161.6 (C-2), 156.6 (C-4, C-6), 137.4 (C-7a'), 126.2 (C-3a'), 125.7 (C-2'), 122.4 (C-6'), 120.2 (C-5'), 119.4 (C-4'), 118.8 (C-5), 110.6 (C-3'), 109.8 (C-7'), 33.0 (N-1'- CH_3), 28.7 ($NHCH_3$).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3286, 2934, 1610, 1577, 1549, 1475, 1444, 1410, 1378, 1282, 735, 726.

MS (EI+): m/z (%) = 238 (100) $[M]^+$, 210 (30).

HRMS (EI+): m/z $[M]^+$ = 238.1213 (berechnet für $C_{14}H_{14}N_4$: 238.1213).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

***N,N*-Dimethyl-5-(1-methyl-2-phenyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (141)**C₂₁H₂₀N₄*M*_r = 328.42

Zu einer Lösung von **126** (104 mg, 0.347 mmol) in wasserfreiem DMF (2 mL) wurde portionsweise Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl) (18 mg, 0.45 mmol) bei 40 °C zugegeben und 30 min gerührt. Dann wurde tropfenweise Iodmethan (33 µL, 0.52 mmol) zugesetzt und weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mit Wasser (5 mL) versetzt und mit Ethylacetat (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (10 mL) und einer gesättigten NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan, 4:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 33 mg (29 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 147-149 °C

¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 8.22 (s, 2H, 4-H, 6-H), 7.65 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H, 4'-H), 7.47 – 7.41 (m, 4H, 7'-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 7.38 – 7.36 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.29 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H, 6'-H), 7.17 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H, 5'-H), 3.66 (s, 3H, N-1'-CH₃), 3.14 (s, 6H, N(CH₃)₂).

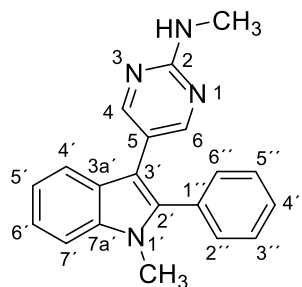
¹³C-NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 161.1 (C-2), 158.2 (C-4, C-6), 138.3 (C-2'), 137.7 (C-7a'), 132.0 (C-1'), 131.5 (C-2'', C-6''), 128.9 (C-3'', C-5''), 128.7 (C-4''), 127.4 (C-3a'), 122.6 (C-6'), 120.5 (C-5'), 119.2 (C-4'), 116.8 (C-5), 110.0 (C-7'), 109.3 (C-3'), 37.2 (N(CH₃)₂), 31.2 (N-1'-CH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3427, 2927, 1604, 1559, 1524, 1464, 1407, 1361, 1323, 1260, 1207, 1172, 974, 797, 742, 701.

MS (EI+): *m/z* (%) = 328 (100) [M]⁺, 299 (28).

HRMS (EI+): *m/z* [M]⁺ = 328.1689 (berechnet für C₂₁H₂₀N₄: 328.1682).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

N-Methyl-5-(1-methyl-2-phenyl-1H-indol-3-yl)pyrimidin-2-amin (142) $C_{20}H_{18}N_4$ $M_r = 314.39$

Zu einer Lösung von **126** (104 mg, 0.347 mmol) in wasserfreiem DMF (2 mL) wurde portionsweise Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl) (18 mg, 0.45 mmol) bei 40 °C zugegeben und 30 min gerührt. Dann wurde tropfenweise Iodmethan (33 µL, 0.52 mmol) zugesetzt und weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mit Wasser (5 mL) versetzt und mit Ethylacetat (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (10 mL) und einer gesättigten NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan, 4:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 31 mg (29 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 71-75 °C

1H -NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 8.20 (s, 2H, 4-H, 6-H), 7.65 (dt, $J = 8.0, 0.9$ Hz, 1H, 4'-H), 7.49 – 7.40 (m, 4H, 7'-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 7.40 – 7.33 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.30 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.1$ Hz, 1H, 6'-H), 7.17 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.0$ Hz, 1H, 5'-H), 5.12 (br d, $J = 3.9$ Hz, 1H, NH), 3.66 (s, 3H, N-1'-CH₃), 2.95 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H, NHCH₃).

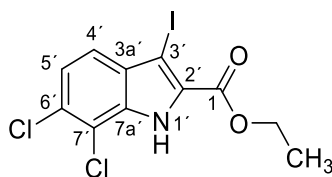
^{13}C -NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 161.7 (C-2), 158.6 (C-4, C-6), 138.4 (C-2'), 137.7 (C-7a'), 131.8 (C-1'), 131.5 (C-2'', C-6''), 129.0 (C-3'', C-5'), 128.7 (C-4''), 127.3 (C-3a'), 122.6 (C-6'), 120.6 (C-5'), 119.2 (C-4'), 118.5 (C-5), 110.1 (C-7'), 109.1 (C-3'), 31.2 (N-1'-CH₃), 28.7 (NHCH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3421, 3268, 3022, 2941, 1604, 1553, 1528, 1466, 1442, 1416, 1397, 1365, 1322, 1260, 798, 742, 701.

MS (EI+): m/z (%) = 314 (100) [M]⁺.

HRMS (EI+): m/z [M]⁺ = 314.1527 (berechnet für $C_{20}H_{18}N_4$: 314.1526).

HPLC-Reinheit: > 99 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

6,7-Dichlor-3-iod-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (150)C₁₁H₈Cl₂INO₂*M_r* = 383.99

Zu einer Lösung von 6,7-Dichlor-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (**149**) (593 mg, 2.30 mmol) in wasserfreiem DMF (4 mL) wurde eine Lösung von NIS (517 mg, 2.30 mmol) in wasserfreiem DMF (3 mL) getropft. Die Lösung wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf eine Lösung von NaHSO₃ (130 mg), 25 % NH₃-Lösung (1.3 mL) und Wasser (20 mL) gegossen. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 842 mg (95 %)

hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt: 152-153 °C

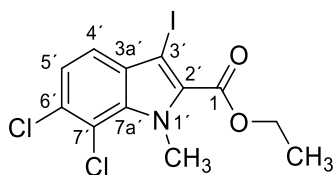
¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 9.40 (br s, 1H, NH), 7.43 (dd, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 1H, 4'-H), 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 5'-H), 4.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 1.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 160.4 (C-1), 134.5 (C-7a'), 131.3 (C-3a'), 130.2 (C-6'), 129.3 (C-2'), 123.9 (C-5'), 122.9 (C-4'), 115.9 (C-7'), 66.2 (C-3'), 62.3 (CH₂), 14.5 (CH₂CH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3307, 1701, 1508, 1298, 1254, 1233, 1192, 1155, 791, 582.

HRMS (EI⁺): *m/z* *M* = 382.8983 (berechnet für C₁₁H₈³⁵Cl₂¹²⁷I NO₂: 382.8977).

HPLC-Reinheit: 86 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

6,7-Dichlor-3-iod-1-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (151) $C_{12}H_{10}Cl_2INO_2$ $M_r = 398.02$

Zu einer Lösung von 6,7-Dichlor-3-iod-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (**150**) (157 mg, 0.408 mmol) in DMF (1.4 mL) wurde Tetrabutylammoniumbromid (13.1 mg, 0.0408 mmol) und Kaliumcarbonat (113 mg, 0.815 mmol) zugegeben. Dann wurde Iodmethan (0.13 mL, 2.0 mmol) hinzugefügt, der Kolben mit einem Glasstopfen verschlossen und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der Ansatz mit Dichlormethan (10 mL) verdünnt, mit einer gesättigten NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat, 8:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 129 mg (80 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 120-123 °C

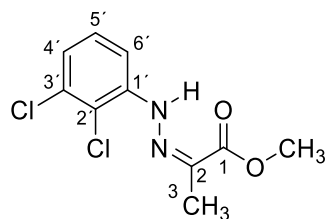
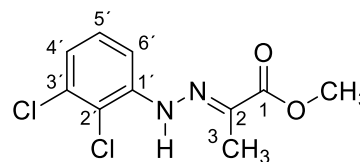
1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 4'-H), 7.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 5'-H), 4.45 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 4.35 (s, 3H, NCH_3), 1.47 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

^{13}C -NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 161.1 (C-1), 135.6 (C-7a'), 133.3 (C-2'), 131.6 (C-3a' oder C-6'), 131.5 (C-3a' oder C-6'), 123.8 (C-5'), 123.4 (C-4'), 116.4 (C-7'), 66.4 (C-3'), 62.2 (CH_2), 36.3 (NCH_3), 14.4 (CH_2CH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2980, 2360, 2343, 1699, 1596, 1496, 1447, 1375, 1236, 1159, 1134, 1098, 1019, 926, 834, 802, 766, 738, 587.

HRMS (EI+): m/z M = 396.9138 (berechnet für $C_{12}H_{10}^{35}Cl_2^{127}INO_2$: 396.9134).

HPLC-Reinheit: 98 % ($\lambda = 210$ nm), 98 % ($\lambda = 254$ nm).

Methyl (Z)-2-(2-(2,3-Dichlorphenyl)hydrazon)propanoat (152)**Methyl (E)-2-(2-(2,3-Dichlorphenyl)hydrazon)propanoat (153)****152****153**

$$M_r = 261.10$$

Zu einer Lösung von (2,3-Dichlorphenyl)hydrazin (**146**) (3.87 g, 21.9 mmol) in Methanol (25 mL) wurde Methylpyruvat (3.0 mL, 33 mmol) zugegeben. Dann wurde der Ansatz mit Eisessig (25 mL) versetzt und 5 h bei 100 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde im Vakuum eingeeengt, mit einer gesättigten NaHCO_3 -Lösung neutralisiert und anschließend mit Dichlormethan (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaHCO_3 -Lösung (50 mL) und mit einer gesättigten NaCl -Lösung (50 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat, 20:1) aufgereinigt, wobei das Z-Isomer **152** vor dem E-Isomer **153** eluiert wurde.

Verbindung: **152**

Ausbeute: 2.13 g (37 %)

hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt: 123-124 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 12.41 (br s, 1H, NH), 7.55 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H, 6'-H), 7.15 (ddd, J = 8.4, 7.9, 0.6 Hz, 1H, 5'-H), 7.02 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H, 4'-H), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 2.19 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 164.1 (C-1), 141.9 (C-1'), 133.1 (C-3'), 128.8 (C-2), 128.0 (C-5'), 122.1 (C-4'), 117.1 (C-2'), 112.2 (C-6'), 52.2 (OCH_3), 19.9 (CH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3239, 1685, 1588, 1561, 1493, 1445, 1436, 1402, 1305, 1207, 1134, 1088, 1042, 988, 770, 701, 623.

MS (EI+): m/z (%) = 260 (100) [$(^{35}\text{Cl}_2)\text{M}$] $^+$, 200 (74), 161 (67), 134 (43), 124 (38).

HRMS (EI+): m/z M = 260.0115 (berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$: 260.0119).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

Verbindung: **153**

Ausbeute: 304 mg (5 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 93-99 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.16 (br s, 1H, NH), 7.60 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H, 6'-H), 7.20 (td, *J* = 8.2, 0.6 Hz, 1H, 5'-H), 7.07 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H, 4'-H), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 2.18 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H, CH₃).

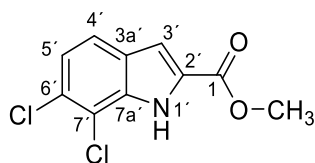
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 165.4 (C-1), 140.9 (C-1'), 136.0 (C-2), 133.0 (C-3'), 128.3 (C-5'), 122.7 (C-4'), 117.1 (C-2'), 113.5 (C-6'), 52.7 (OCH₃), 10.8 (CH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3367, 1707, 1588, 1508, 1455, 1438, 1345, 1290, 1272, 1199, 1164, 1136, 1043, 844, 778, 751:

MS (EI+): *m/z* (%) = 260 (100) [(³⁵Cl₂)M]⁺, 200 (67), 159 (68).

HRMS (EI+): *m/z* M = 260.0108 (berechnet für C₁₀H₁₀³⁵Cl₂N₂O₂: 260.0119).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

6,7-Dichlor-1*H*-indol-2-carbonsäuremethylester (154) $C_{10}H_7Cl_2NO_2$ $M_r = 244.07$

Eine Lösung eines E/Z-Gemisches von **153/152** (223 mg, 0.852 mmol) in Eatons Reagenz (3.0 mL, 19 mmol) wurde 2 h bei 60 °C erhitzt. Danach wurde der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 10 % NH_3 -Lösung neutralisiert. Anschließend wurde mit Ethylacetat (3 × 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer gesättigten NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt.

Ausbeute: 110 mg (53 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 155-156 °C

1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 9.17 (br s, 1H, NH), 7.55 (dd, $J = 8.6, 0.8$ Hz, 1H, 4'-H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 5'-H), 7.22 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, 3'-H), 3.94 (s, 3H, OCH_3).

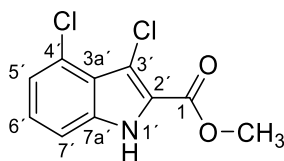
^{13}C -NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 161.8 (C-1), 135.3 (C-7a'), 129.3 (C-2' oder C-6'), 129.0 (C-2' oder C-6'), 127.4 (C-3a'), 123.3 (C-5'), 122.0 (C-4'), 115.9 (C-7'), 109.7 (C-3'), 52.6 (OCH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3335, 1710, 1522, 1439, 1352, 1319, 1304, 1234, 1207, 1157, 960, 827, 789, 736.

MS (EI+): m/z (%) = 243 (66) [$^{35}Cl_2M$] $^+$, 211 (100).

HRMS (EI+): m/z M = 242.9865 (berechnet für $C_{10}H_7^{35}Cl_2NO_2$: 242.9854).

HPLC-Reinheit: 87 % ($\lambda = 210$ nm), 87 % ($\lambda = 254$ nm).

3,4-Dichlor-1*H*-indol-2-carbonsäuremethylester (155) $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_2$ $M_r = 244.07$

Der Ansatz von **152/153** (500 mg, 1.91 mmol) in Polyphosphorsäure (10 g) wurde 2 h bei 100 °C erhitzt. Danach wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 10 % NH_3 -Lösung neutralisiert. Anschließend wurde mit Ethylacetat (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaHCO_3 -Lösung (40 mL) und mit einer gesättigten NaCl -Lösung (40 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 88 mg (19 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 213-215 °C

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.97 (br s, 1H, NH), 7.27 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H, 7'-H), 7.24 – 7.20 (m, 1H, 6'-H), 7.15 (dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 1H, 5'-H), 4.00 (s, 3H, OCH_3).

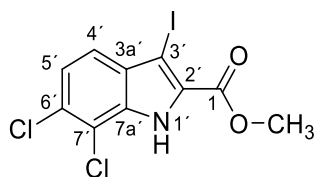
^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 161.2 (C-1), 136.3 (C-7a'), 128.2 (C-4'), 126.8 (C-6'), 123.6 (C-2'), 123.0 (C-5'), 122.5 (C-3a'), 112.4 (C-3'), 111.1 (C-7'), 52.4 (OCH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3318, 1688, 1567, 1516, 1443, 1381, 1341, 1267, 1217, 946, 770, 733.

MS (EI+): m/z (%) = 243 (46) [$(^{35}\text{Cl}_2)\text{M}$] $^+$, 211 (100).

HRMS (EI+): m/z [M] $^+$ = 242.9864 (berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_7^{35}\text{Cl}_2\text{NO}_2$: 242.9848).

HPLC-Reinheit: > 99 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

6,7-Dichlor-3-iod-1*H*-indol-2-carbonsäuremethylester (156) $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{INO}_2$ $M_r = 369.97$

Zu einer Lösung von 6,7-Dichlor-1*H*-indol-2-carbonsäuremethylester (**154**) (779 mg, 3.19 mmol) in wasserfreiem DMF (6 mL) wurde eine Lösung von NIS (720 mg, 3.19 mmol) in wasserfreiem DMF (4 mL) getropft. Die Lösung wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf eine Lösung von NaHSO_3 (130 mg), 25 % NH_3 -Lösung (1.3 mL) und Wasser (20 mL) gegossen. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 1.07 g (91 %)

hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt: 188-190 °C

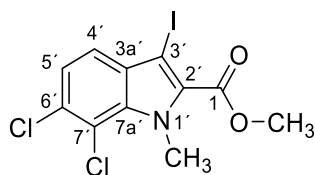
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9.28 (br s, 1H, NH), 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 4'-H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, 5'-H), 4.02 (s, 3H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 160.7 (C-1), 134.3 (C-7a'), 131.0 (C-3a'), 130.3 (C-6'), 128.6 (C-2'), 123.8 (C-5'), 122.7 (C-4'), 115.6 (C-7'), 66.7 (C-3'), 52.6 (OCH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3320, 1703, 1507, 1436, 1318, 1298, 1254, 1235, 1201, 1154, 794, 771, 579.

HRMS (EI+): m/z $M = 368.8813$ (berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_6^{35}\text{Cl}_2^{127}\text{INO}_2$: 368.8821).

HPLC-Reinheit: > 99 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

6,7-Dichlor-3-iod-1-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäuremethylester (157) $C_{11}H_8Cl_2INO_2$ $M_r = 383.99$

Zu einer Dispersion von Natriumhydrid (474 mg, 11.9 mmol) in wasserfreiem DMF (15 mL) wurde tropfenweise eine Lösung von **156** (2.20 g, 5.94 mmol) in wasserfreiem DMF (5 mL) bei 0 °C zugegeben und 30 min gerührt. Dann wurde tropfenweise Iodmethan (0.55 mL, 8.9 mmol) zugesetzt und weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz in Wasser (20 mL) gegossen und mit Ethylacetat (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat, 8:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 1.17 g (51 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 132-134 °C

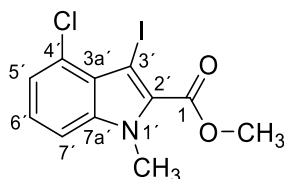
1H -NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 4'-H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H, 5'-H), 4.34 (s, 3H, NCH₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃).

^{13}C -NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 161.5 (C-1), 135.7 (C-7a'), 133.3 (C-2'), 131.7 (C-6'), 131.5 (C-3a'), 123.8 (C-5'), 123.5 (C-4'), 116.5 (C-7'), 66.7 (C-3'), 52.4 (OCH₃), 36.4 (NCH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2952, 2924, 2854, 1697, 1490, 1458, 1444, 1369, 1243, 1148, 1133, 1106, 903, 835, 794, 768, 740, 591.

HRMS (EI+): m/z M = 382.8986 (berechnet für $C_{11}H_8^{35}Cl_2^{127}INO_2$: 382.8977).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

4-Chlor-3-iod-1-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäuremethylester (158) $C_{11}H_9ClINO_2$ $M_r = 349.55$

Zu einer Lösung von **156** (415 mg, 1.12 mmol) in DMF (4 mL) wurde Tetrabutylammoniumbromid (36.1 mg, 0.112 mmol) und Kaliumcarbonat (310 mg, 2.24 mmol) zugegeben. Dann wurde Iodmethan (0.35 mL, 5.6 mmol) tropfenweise hinzugefügt, der Kolben mit einem Glasstopfen verschlossen und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der Ansatz mit Dichlormethan (15 mL) verdünnt, mit einer gesättigten NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat, 8:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 159 mg (41 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 85-86 °C

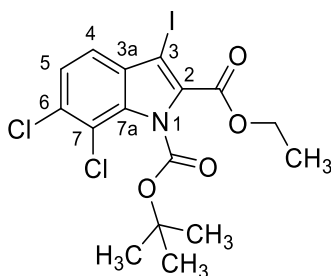
1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 7.38 (dd, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H, 7'-H), 7.26 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.17 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H, 5'-H), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 3.96 (s, 3H, NCH_3).

^{13}C -NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 162.1 (C-1), 140.2 (C-7a'), 132.3 (C-2'), 128.8 (C-4'), 125.6 (C-6'), 124.1 (C-3a'), 123.2 (C-5'), 110.3 (C-7'), 59.4 (C-3'), 52.3 (OCH_3), 33.6 (NCH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2996, 2949, 1709, 1603, 1483, 1451, 1375, 1247, 1181, 1123, 1106, 937, 889, 771, 727.

HRMS (EI+): m/z M = 348.9370 (berechnet für $C_{11}H_9^{35}Cl^{127}INO_2$: 348.9367).

HPLC-Reinheit: 98 % (λ = 210 nm), 95 % (λ = 254 nm).

1-(*tert*-Butyl) 2-Ethyl 6,7-Dichlor-3-iod-1*H*-indol-1,2-dicarboxylat (159**)**C₁₆H₁₆Cl₂INO₄*M*_r = 484.11

Zu einer Lösung von 6,7-Dichlor-3-iod-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (**150**) (772 mg, 2.01 mmol) in Dichlormethan (7 mL) wurde Triethylamin (0.4 mL) und 4-DMAP (25 mg, 0.20 mmol) zugegeben. Anschließend wurde Di-*tert*-Butyldicarbonat (483 mg, 2.21 mmol) hinzugefügt und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der Reaktionsansatz im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat, 7:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 619 mg (64 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 93-94 °C

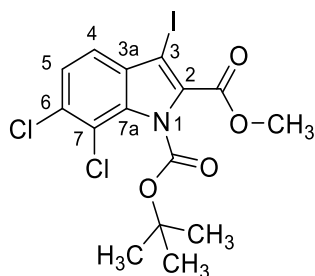
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.42 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 4-H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 5-H), 4.47 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 1.66 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.48 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 159.9 (CCO), 148.7 (NCO), 132.9 (C-7a), 132.1 (C-2 oder C-6), 130.8 (C-3a), 130.1 (C-2 oder C-6), 124.5 (C-5), 122.9 (C-4), 116.2 (C-7), 87.0 (C(CH₃)₃), 68.8 (C-3), 62.1 (CH₂), 27.4 (C(CH₃)₃), 14.3 (CH₂CH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3442, 2986, 2938, 1767, 1708, 1508, 1457, 1395, 1370, 1326, 1277, 1236, 1144, 839, 795.

HRMS (EI⁺): *m/z* *M* = 482.9537 (berechnet für C₁₆H₁₆³⁵Cl₂¹²⁷INO₄: 482.9501).

HPLC-Reinheit: 90 % (λ = 210 nm), 93 % (λ = 254 nm).

1-(*tert*-Butyl) 2-Methyl 6,7-Dichlor-3-iod-1*H*-indol-1,2-dicarboxylat (160)C₁₅H₁₄Cl₂INO₄*M_r* = 470.08

Zu einer Lösung von 6,7-Dichlor-3-iod-1*H*-indol-2-carbonsäuremethylester (**156**) (1.05 g, 2.83 mmol) in Dichlormethan (9 mL) wurde Triethylamin (0.6 mL) und 4-DMAP (35 mg, 0.28 mmol) zugegeben. Anschließend wurde Di-*tert*-Butyldicarbonat (678 mg, 3.11 mmol) hinzugefügt und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der Reaktionsansatz im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat, 7:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 615 mg (46 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 135-136 °C

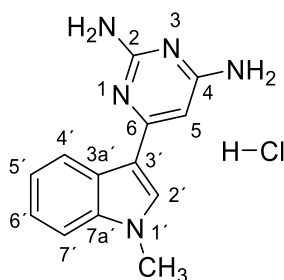
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.43 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, 4-H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 1.67 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 160.2 (CCO), 148.7 (NCO), 133.0 (C-7a), 132.2 (C-2 oder C-6), 130.7 (C-3a), 129.9 (C-2 oder C-6), 124.6 (C-5), 123.0 (C-4), 116.3 (C-7), 87.1 (C(CH₃)₃), 69.3 (C-3), 52.4 (OCH₃), 27.4 (C(CH₃)₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3432, 2986, 1764, 1698, 1509, 1458, 1433, 1394, 1368, 1326, 1277, 1236, 1142, 919, 838, 795.

HRMS (EI⁺): *m/z* *M* = 468.9335 (berechnet für C₁₅H₁₄³⁵Cl₂¹²⁷INO₄: 468.9345).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

6-(1-Methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin Hydrochlorid (161) $C_{13}H_{13}N_5 \cdot HCl$ $M_r = 275.74$

Die Darstellung von **161** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von **83** (339 mg, 1.32 mmol) und 2,6-Diamino-2-chlorpyrimidin (191 mg, 1.32 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Dichlormethan/Aceton, 1:2 + 2 % Triethylamin) aufgereinigt und anschließend aus Pentan rekristallisiert. Anschließend wurde das Produkt in Dioxan gelöst und als Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 101 mg (32 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 305-308 °C

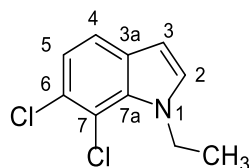
1H -NMR (500 MHz, MeOD- d_3): δ (ppm) = 7.95 (s, 1H, 2'-H), 7.90 (dt, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H, 4'-H), 7.56 (dt, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H, 7'-H), 7.37 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.1 Hz, 1H, 6'-H), 7.31 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.1 Hz, 1H, 5'-H), 6.49 (s, 1H, 5-H), 3.93 (s, 3H, NCH₃).

^{13}C -NMR (126 MHz, MeOD- d_3): δ (ppm) = 167.5 (C-4), 157.7 (C-2), 149.3 (C-6), 139.5 (C-7a'), 132.5 (C-2'), 126.1 (C-3a'), 124.6 (C-6'), 123.1 (C-5'), 120.5 (C-4'), 112.0 (C-7'), 107.2 (C-3'), 92.8 (C-5), 33.8 (NCH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3339, 3165, 1626, 1503, 1486, 1458, 1364, 1250, 777, 742.

HRMS (ESI+): m/z [M+H]⁺ = 240.12439 (berechnet für C₁₃H₁₄N₅: 240.12437).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

6,7-Dichlor-1-ethyl-1H-indol (162) $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}$ $M_r = 214.09$

Zu einer Lösung von 6,7-Dichlor-1H-indol (**45**) (930 mg, 5.00 mmol) in wasserfreiem DMF (10 mL) wurde portionsweise Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl) (240 mg, 6.00 mmol) bei 0 °C zugegeben und 30 min gerührt. Dann wurde tropfenweise Iodethan (0.48 mL, 6.00 mmol) zugesetzt und weitere 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mit Wasser (10 mL) versetzt und mit Diethylether (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat, 10:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 841 g (79 %)

hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt: 56-57 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 4-H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 5-H), 7.06 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, 2-H), 6.46 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, 3-H), 4.56 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2), 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

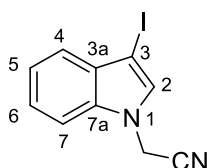
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_2): δ (ppm) = 132.1 (C-7a), 130.9 (C-2), 130.3 (C-3a), 126.8 (C-6), 121.6 (C-5), 120.0 (C-4), 115.2 (C-7), 102.1 (C-3), 44.1 (CH_2), 17.9 (CH_2CH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3441, 2977, 2930, 1424, 1389, 1351, 1317, 1230, 1207, 1155, 1113, 1079, 952, 942, 864, 793, 721, 654, 596.

MS (EI+): m/z (%) = 213 (74) [$(^{35}\text{Cl}_2)\text{M}$] $^+$, 198 (100).

HRMS (EI+): m/z [M] $^+$ = 213.0115 (berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_9^{35}\text{Cl}_2\text{N}$: 213.0107).

HPLC-Reinheit: > 99 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

2-(3-Iod-1*H*-indol-1-yl)acetonitril (165**)** $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{IN}_2$ $M_r = 282.08$

Die Darstellung von **165** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift B unter Verwendung von 2-(1*H*-Indol-1-yl)acetonitril (**164**) (323 mg, 2.07 mmol).

Ausbeute: 351 mg (60 %)

orange-brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 86-88 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.48 (dt, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H, 4-H), 7.41 – 7.34 (m, 1H, 6-H), 7.36 – 7.33 (m, 1H, 7-H), 7.29 (ddd, $J = 8.0, 6.7, 1.4$ Hz, 1H, 5-H), 7.20 (s, 1H, 2-H), 5.00 (s, 2H, CH_2).

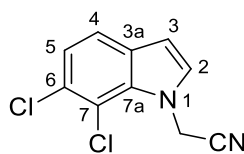
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 135.7 (C-7a), 131.0 (C-3a), 130.9 (C-2), 124.1 (C-6), 122.0 (C-4 oder C-5), 121.8 (C-4 oder C-5), 113.9 (CN), 108.9 (C-7), 59.3 (C-3), 34.3 (CH_2).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3421, 3106, 2924, 2361, 1509, 1477, 1455, 1416, 1357, 1313, 1251, 1191, 1173, 899, 742.

MS (EI+): m/z (%) = 282 (100) [$(^{127}\text{I})\text{M}$] $^+$, 242 (55).

HRMS (EI+): m/z [M] $^+$ = 281.9641 (berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_7^{127}\text{IN}_2$: 281.9648).

HPLC-Reinheit: Die Reinheit konnte aufgrund der schnellen Zersetzung der Verbindung nicht bestimmt werden.

2-(6,7-Dichlor-1*H*-indol-1-yl)acetonitril (170) $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2$ $M_r = 225.07$

Zu einer Dispersion von Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl) (152 mg, 3.79 mmol) in wasserfreiem DMF (9 mL) wurde bei 0 °C tropfenweise eine Lösung von 6,7-Dichlor-1*H*-indol (**45**) (470 mg, 2.53 mmol) in wasserfreiem DMF (4 mL) zugegeben und 30 min gerührt. Dann wurde tropfenweise Bromacetonitril (0.27 mL, 3.79 mmol) zugesetzt und 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz in kaltes Wasser (15 mL) gegossen, mit einer gesättigten NH_4Cl -Lösung (10 mL) versetzt und mit Diethylether (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat, 3:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 448 mg (79 %)

blassgelbe Nadeln

Schmelzpunkt: 91-93 °C

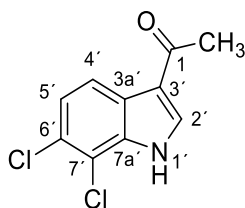
^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 4-H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 5-H), 7.07 (d, J = 3.3 Hz, 1H, 2-H), 6.58 (d, J = 3.3 Hz, 1H, 3-H), 5.45 (s, 2H, CH_2).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 132.2 (C-7a), 130.6 (C-2), 130.4 (C-3a), 128.3 (C-6), 123.4 (C-5), 120.6 (C-4), 115.3 (C-7), 115.1 (CN), 105.0 (C-3), 37.1 (CH_2).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3426, 1603, 1466, 1436, 1410, 1384, 1338, 1314, 1189, 1153, 1130, 1099, 950, 905, 859, 812, 722, 687, 523.

HRMS (EI+): m/z M = 223.9908 (berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_6^{35}\text{Cl}_2\text{N}_2$: 223.9908).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

1-(6,7-Dichlor-1*H*-indol-3-yl)ethan-1-on (177)C₁₀H₇Cl₂NO*M_r* = 228.07

Eine Lösung von 6,7-Dichlorindol (**45**) (249 mg, 1.34 mmol) in Dichlormethan (4 mL) wurde unter N₂-Atmosphäre auf 0 °C gekühlt. Nach der Zugabe von SnCl₄ (0.31 mL, 2.7 mmol) wurde das Eisbad entfernt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden portionssweise Acetylchlorid (0.15 mL, 2.1 mmol) und Nitromethan (3.2 mL) zugegeben und weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der Ansatz mit einer Eis-Wasser-Mischung (6 mL) versetzt, der entstandene anorganische Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat mit Ethylacetat (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan, 3:2) aufgereinigt.

Ausbeute: 61 mg (20 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 205-208 °C

¹H-NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 8.97 (br s, 1H, NH), 8.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 4'-H), 7.92 (s, 1H, 2'-H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 5'-H), 2.51 (s, 3H, CH₃).

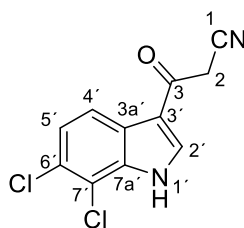
¹³C-NMR (126 MHz, CD₂Cl₂): δ (ppm) = 193.5 (C-1), 135.0 (C-7a'), 132.1 (C-2'), 127.5 (C-6'), 125.6 (C-3a'), 124.7 (C-5'), 121.9 (C-4'), 119.7 (C-3'), 115.6 (C-7'), 27.7 (CH₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3428, 3161, 1642, 1607, 1521, 1433, 1251, 1157, 1134, 1039, 944, 875, 812, 737.

MS (APCI+): *m/z* = 228 [(³⁵Cl₂)M+H]⁺, 230 [(³⁵Cl³⁷Cl)M+H]⁺, 232 [(³⁷Cl₂)M+H]⁺.

HRMS (ESI-): *m/z* [M-H]⁻ = 225.9832 (berechnet für C₁₀H₆³⁵Cl₂NO: 225.9832).

HPLC-Reinheit: 95 % (λ = 210 nm), 91 % (λ = 254 nm).

3-(6,7-Dichlor-1*H*-indol-3-yl)-3-oxopropionitril (179) $C_{11}H_6Cl_2N_2O$ $M_r = 253.08$

Zu einer Lösung von Cyanessigsäure (281 mg, 3.31 mmol) in Acetanhydrid (2 mL), die auf 50 °C erwärmt wurde, wurde 6,7-Dichlorindol (**45**) (329 mg, 1.77 mmol) zugegeben. Dann wurde die Lösung 10 min auf 85 °C erhitzt. Anschließend wurde abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan 3:2) aufgereinigt.

Ausbeute: 270 mg (60 %)

hellbrauner Feststoff

Schmelzpunkt: 237-239 °C

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 12.75 (br s, 1H, NH), 8.50 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, 2'-H), 8.07 (dd, $J = 8.5, 0.6$ Hz, 1H, 4'-H), 7.45 (dd, $J = 8.5, 0.6$ Hz, 1H, 5'-H), 4.57 (s, 2H, 2-H).

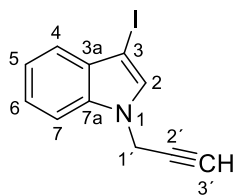
^{13}C -NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 183.6 (C-3), 137.1 (C-2'), 134.7 (C-7a'), 125.9 (C-6'), 125.5 (C-3a'), 124.2 (C-5'), 120.8 (C-4'), 116.2 (C-1), 115.4 (C-3'), 115.2 (C-7'), 29.7 (C-2).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm $^{-1}$) = 3441, 3291, 2952, 2920, 2255, 1656, 1521, 1433, 1420, 1270, 1243, 1135, 873, 812, 591.

MS (APCI-): m/z = 253 [$(^{35}Cl)_2$ M-H] $^-$, 255 [$(^{35}Cl^{37}Cl)$ M-H] $^-$.

HRMS (EI+): m/z [M] $^+$ = 251.9851 (berechnet für $C_{11}H_6^{35}Cl_2N_2O$: 251.9852).

HPLC-Reinheit: 95 % ($\lambda = 210$ nm), 94 % ($\lambda = 254$ nm).

3-Iod-1-(prop-2-en-1-yl)-1*H*-indol (181) $C_{11}H_8IN$ $M_r = 281.10$

Die Darstellung von **181** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift B unter Verwendung von 1-(Prop-2-yn-1-yl)-1*H*-indol (**180**) (446 mg, 2.87 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat, 12:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 591 mg (73 %)

hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt: 67-69 °C

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.45 (dq, J = 8.0, 1.2, 0.7 Hz, 1H, 4-H), 7.37 (dt, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H, 7-H), 7.32 (s, 1H, 2-H), 7.33 – 7.26 (m, 1H, 6-H), 7.23 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H, 5-H), 4.88 (d, J = 2.6 Hz, 2H, 1'-H), 2.43 (t, J = 2.6 Hz, 1H, 3'-H).

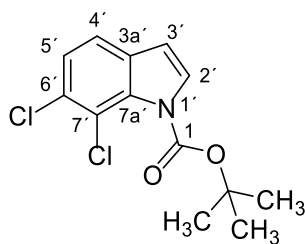
^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 135.8 (C-7a), 131.2 (C-2), 130.8 (C-3a), 123.0 (C-6), 121.5 (C-4), 120.8 (C-5), 109.5 (C-7), 77.1 (C-2'), 74.2 (C-3'), 56.5 (C-3), 36.1 (C-1').

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3448, 3286, 1505, 1477, 1457, 1425, 1336, 1312, 1251, 1191, 1166, 1081, 1007, 938, 920, 796, 752, 670, 643, 631.

MS (EI+): m/z (%) = 281 (100) [$(^{127}I)M$] $^+$, 242 (34), 154 (32), 115 (25).

HRMS (EI+): m/z [M] $^+$ = 280.9695 (berechnet für $C_{11}H_8^{127}IN$: 280.9696).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

***tert*-Butyl 6,7-Dichlor-1*H*-indol-1-carboxylat (182)**C₁₃H₁₃Cl₂NO₂*M_r* = 286.15

Eine Lösung von 6,7-Dichlor-1*H*-indol (**45**) (932 mg, 5.00 mmol), Di-*tert*-Butyldicarbonat (2.18 g, 10.0 mmol) und 4-DMAP (918 mg, 7.51 mmol) in THF (10 mL) wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der Reaktionsansatz in Wasser (15 mL) gegossen und mit Diethylether (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat, 10:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 1.05 g (73 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 35-36 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.52 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, 2'-H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 4'-H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 5'-H), 6.54 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, 3'-H), 1.65 (s, 9H, C(CH₃)₃).

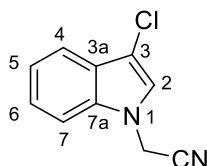
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₂): δ (ppm) = 148.8 (C-1), 133.4 (C-7a'), 132.4 (C-3a'), 130.3 (C-2'), 129.9 (C-6'), 125.2 (C-5'), 119.9 (C-4'), 119.4 (C-7'), 106.8 (C-3'), 84.9 (OC(CH₃)₃), 28.1 (C(CH₃)₃).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3161, 2996, 2978, 1729, 1566, 1448, 1408, 1393, 1367, 1326, 1254, 1227, 1151, 1086, 868, 845, 828, 806, 764, 725.

MS (EI+): *m/z* (%) = 285 (5) [M]⁺, 185 (100).

HRMS (EI+): *m/z* [M]⁺ = 285.0328 (berechnet für C₁₃H₁₃³⁵Cl₂NO₂: 285.0318).

HPLC-Reinheit: > 99 % (λ = 210 nm), > 99 % (λ = 254 nm).

2-(3-Chlor-1*H*-indol-1-yl)acetonitril (183) $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_2$ $M_r = 190.63$

Die Darstellung von **183** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift B unter Verwendung von 2-(1*H*-Indol-1-yl)acetonitril (**164**) (85 mg, 0.54 mmol) und NCS (73 mg, 0.54 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat, 3:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 79 mg (76 %)

hellbrauner Feststoff

Schmelzpunkt: 73-74 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.67 (dt, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H, 4-H), 7.41 – 7.32 (m, 2H, 6-H, 7-H), 7.28 (ddd, $J = 8.1, 5.8, 2.3$ Hz, 1H, 5-H), 7.10 (s, 1H, 2-H), 4.97 (s, 2H, CH_2).

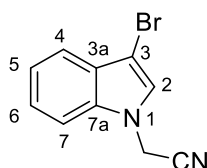
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 135.0 8(C-7a), 126.5 (C-3a), 124.2 (C-6), 123.4 (C-2), 121.5 (C-5), 119.2 (C-4), 113.9 (CN), 109.1 (C-7), 108.2 (C-3), 34.3 (CH_2).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3443, 3128, 1480, 1460, 1418, 1364, 1324, 1258, 1199, 1177, 1092, 977, 904, 801, 758, 742, 646.

MS (EI+): m/z (%) = 190 (87) [$(^{35}\text{Cl})\text{M}$] $^+$, 150 (100).

HRMS (EI+): m/z [M] $^+$ = 190.0291 (berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_7^{35}\text{ClN}_2$: 190.0292).

HPLC-Reinheit: > 99 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

2-(3-Brom-1*H*-indol-1-yl)acetonitril (184) $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrN}_2$ $M_r = 235.08$

Die Darstellung von **184** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift B unter Verwendung von 2-(1*H*-Indol-1-yl)acetonitril (**164**) (79 mg, 0.50 mmol) und NBS (90 mg, 0.50 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat, 3:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 85 mg (71 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 59-61 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.61 (dt, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H, 4-H), 7.41 – 7.34 (m, 2H, 6-H, 7-H), 7.29 (ddd, $J = 8.0, 5.4, 2.7$ Hz, 1H, 5-H), 7.16 (s, 1H, 2-H), 5.00 (s, 2H, CH_2).

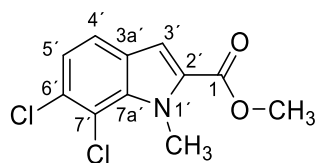
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 135.5 (C-7a), 128.1 (C-3a), 126.0 (C-2), 124.3 (C-6), 121.8 (C-5), 120.3 (C-4), 114.0 (CN), 109.1 (C-7), 93.5 (C-3), 34.5 (CH_2).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3424, 3120, 1522, 1479, 1456, 1362, 1319, 1255, 1195, 1170, 1083, 1011, 938, 904, 792, 745.

MS (EI+): m/z (%) = 236 (98) [$(^{79}\text{Br})\text{M}$] $^+$, 196 (100).

HRMS (EI+): m/z [M] $^+$ = 233.9786 (berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_7^{79}\text{BrN}_2$: 233.9787).

HPLC-Reinheit: > 99 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

6,7-Dichlor-1-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäuremethylester (185) $C_{11}H_9Cl_2NO_2$ $M_r = 258.10$

Zu einer Lösung von **154** (583 mg, 2.39 mmol) in wasserfreiem DMF (11 mL) wurde portionsweise Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl) (143 mg, 3.58 mmol) bei 40 °C zugegeben und 1 h gerührt. Dann wurde tropfenweise Iodmethan (0.22 mL, 3.6 mmol) zugesetzt und weitere 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mit Wasser (10 mL) versetzt und mit Ethylacetat (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels FSC (Ethylacetat/Isohexan, 12:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 597 mg (97 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 93-95 °C

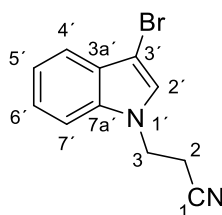
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 4'-H), 7.25 (s, 1H, 3'-H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 5'-H), 4.47 (s, 3H, NCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 162.1 (C-1), 136.1 (C-7a'), 130.7 (C-6'), 130.1 (C-2'), 127.3 (C-3a'), 123.0 (C-5'), 121.7 (C-4'), 119.5 (C-7'), 111.3 (C-3'), 52.1 (OCH_3), 34.8 (NCH_3).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2952, 2925, 1708, 1509, 1465, 1448, 1433, 1391, 1242, 1151, 1105, 1086, 899, 835, 796, 736.

HRMS (EI+): m/z [M] $^+$ = 257.0032 (berechnet für $C_{11}H_9^{35}Cl_2NO_2$: 257.0010).

HPLC-Reinheit: > 99 % ($\lambda = 210$ nm), 83 % ($\lambda = 254$ nm).

3-(3-Brom-1*H*-indol-1-yl)propannitril (187**)** $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2$ $M_r = 249.11$

Die Darstellung von **187** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift B unter Verwendung von 3-(1*H*-Indol-1-yl)propannitril (**186**) (100 mg, 0.588 mmol).

Ausbeute: 104 mg (71 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 90-91 °C (unter Zersetzung)

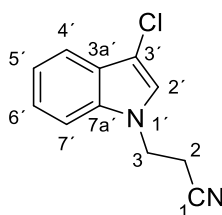
^1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 7.56 (ddd, $J = 7.9, 1.2, 0.8$ Hz, 1H, 4'-H), 7.36 (dt, $J = 8.2, 1.0$ Hz, 2H, 7'-H), 7.31 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.2$ Hz, 2H, 6'-H), 7.27 – 7.18 (m, 2H, 2'-H/5'-H), 4.43 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, 3-H), 2.83 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, 2-H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 135.6 (C-7a'), 128.0 (C-3a'), 126.8 (C-2'), 123.7 (C-6'), 121.2 (C-5'), 119.9 (C-4'), 117.5 (C-1), 109.5 (C-7'), 91.5 (C-3'), 42.7 (C-3), 19.7 (C-2).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3440, 3106, 2360, 2251, 1480, 1461, 1453, 1359, 1320, 1237, 1178, 949, 825, 749.

HRMS (EI+): m/z $M = 247.9955$ (berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_9^{80}\text{BrN}_2$: 247.9949).

HPLC-Reinheit: 96 % ($\lambda = 210$ nm), 96 % ($\lambda = 254$ nm).

3-(3-Chlor-1*H*-indol-1-yl)propannitril (191**)** $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_2$ $M_r = 204.66$

Die Darstellung von **191** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift B unter Verwendung von 3-(1*H*-Indol-1-yl)propannitril (**186**) (50.0 mg, 0.294 mmol).

Ausbeute: 47 mg (79 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 103-106 °C

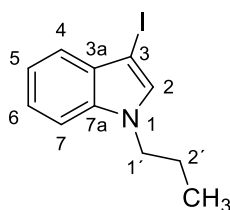
^1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 7.62 (dt, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H, 4'-H), 7.36 (dt, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H, 7'-H), 7.31 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.3$ Hz, 1H, 6'-H), 7.22 (ddd, $J = 8.0, 6.8, 1.2$ Hz, 1H, 5'-H), 7.18 (s, 1H, 2'-H), 4.41 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, 3-H), 2.82 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, 2-H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 135.2 (C-7a'), 126.5 (C-3a'), 124.4 (C-2'), 123.7 (C-6'), 121.1 (C-5'), 119.0 (C-4'), 117.5 (C-1), 109.6 (C-7'), 106.4 (C-3'), 42.7 (C-3), 19.6 (C-2).

IR (KBr-Pressling): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3435, 3112, 2251, 1481, 1464, 1454, 1422, 1383, 1361, 1325, 1239, 1182, 1167, 970, 823, 750.

HRMS (EI+): m/z $M = 204.0449$ (berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_9^{35}\text{ClN}_2$: 204.0454).

HPLC-Reinheit: 95 % ($\lambda = 210$ nm), 93 % ($\lambda = 254$ nm).

3-Iod-1-propyl-1*H*-indol (193) $C_{11}H_{12}IN$ $M_r = 285.13$

Die Darstellung von **193** erfolgte nach der allgemeinen Synthesevorschrift B unter Verwendung von 1-Propyl-1*H*-indol (**192**) (50.0 mg, 0.314 mmol). Der Rückstand wurde mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat, 4:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 20 mg (22 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: Zersetzung

1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 7.39 (ddd, $J = 7.9, 1.3, 0.8$ Hz, 1H, 4-H), 7.34 (dt, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H, 7-H), 7.29 – 7.20 (m, 1H, 6-H), 7.22 (s, 1H, 2-H), 7.16 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.0$ Hz, 1H, 5-H), 4.09 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, 1'-H), 1.85 (dq, $J = 14.6, 7.4$ Hz, 1H, 2'-H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C -NMR (101 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 136.6 (C-7a), 132.4 (C-2), 130.8 (C-3a), 122.8 (C-6), 121.3 (C-4), 120.5 (C-5), 110.1 (C-7), 68.4 (C-3), 48.8 (C-1'), 24.0 (C-2'), 11.6 (CH_3).

HRMS (EI+): m/z M = 285.0010 (berechnet für $C_{11}H_{12}^{127}IN$: 285.0014).

HPLC-Reinheit: > 99 % ($\lambda = 210$ nm), > 99 % ($\lambda = 254$ nm).

6.4 Arbeitsmethoden der biologischen Testungen

6.4.1 Agar-Diffusions-Test

Von den zu testenden Verbindungen wurden 1 %ige (m/V) Stammlösungen in Dimethylsulfoxid hergestellt und davon jeweils 3.0 µL auf Testplättchen (Durchmesser 6 mm) der Firma Macherey-Nagel aufgetragen, was einer Menge von 30 µg Substanz pro Testplättchen entspricht. Das antimykotisch aktive Clotrimazol und das antibiotisch aktive Tetracyclin wurden als Referenzsubstanzen verwendet. Von diesen Referenzen wurden 1 %ige (m/V) Stammlösungen in Dimethylsulfoxid hergestellt. Jeweils 3.0 µL dieser Referenzlösungen wurden auf Rundfilter aufgetragen, was ebenfalls einer Menge von 30 µg Substanz pro Testplättchen entspricht. Die Blindwerte wurden durch Auftragen von 3.0 µL reinem Dimethylsulfoxid pro Rundfilter gemessen. Die Testplättchen wurden vor dem Aufbringen auf die Testplatten 24 Stunden zum Trocknen ausgelegt.

Die Pilze und Bakterien wurden von der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DMSZ) in Braunschweig bezogen und entsprechend der mitgelieferten Vorschriften in Flüssigkultur angezüchtet. Als Nährmedium wird für *Candida glabrata*, *Hyphopichia burtonii*, *Yarrowia lipolytica*, *Escherichia coli* und *Pseudomonas marginalis* ein All-Culture Agar (AC-Agar) der Firma Sigma verwendet. Für die Herstellung des Nährmediums werden 35.2 g AC-Agar und 20 g Agar in 1.0 L Wasser suspendiert und anschließend autoklaviert. Für *Streptococcus entericus* und *Staphylococcus equorum* wird ein Agar aus 10.0 g Caseinpepton, 5.0 g Hefeextrakt, 5.0 g Glucose und 5.0 g Natriumchlorid in 1.0 L Wasser genutzt, welcher ebenfalls autoklaviert wird. Unter sterilen Arbeitsbedingungen werden je 15 mL des noch warmen, flüssigen Agars in Petrischalen gefüllt und dann mindestens 1 Stunde bei 8 °C gekühlt, bis der Agar erstarrt ist. Für den Schimmelpilz *Aspergillus niger* dient ein Potato Agar als Nährmedium. Hierzu werden zur Herstellung 32 g Potato Dextrose Agar und 20 g Agar in 1.0 L Wasser suspendiert und autoklaviert. Unter sterilen Arbeitsbedingungen werden ebenfalls je 15 mL des noch warmen, flüssigen Agars in Petrischalen gefüllt und dann mindestens eine Stunde bei 8 °C gekühlt.

Eine Vorkultur des jeweiligen Mikroorganismus wird 1:10 verdünnt und durch Vergleiche mit dem 0,5-McFarland-Standard auf eine Keimdichte von 10^8 Bakterien/mL, 5×10^6 Pilzzellen/mL bzw. 5×10^7 Hefeorganismen/mL eingestellt. Auf die erstarrten Agar-Böden wird mithilfe eines Wattestäbchens eine definierte Menge der eingestellten Mikroorganismensuspension ausgestrichen und sofort mit vier Substanzplättchen, sowie dem als Blindwert und dem als Referenz präparierten Plättchen belegt. Anschließend werden die präparierten Agar-Platten 36 Stunden bei 32.1 °C (für Bakterien) beziehungsweise bei 28.0 °C (für Pilze) inkubiert. Der Durchmesser der Hemmhöfe wird manuell ausgemessen.

6.4.2 MTT-Test

Der MTT-Test wird an Zellen der humanen Leukämiezelllinie HL-60 durchgeführt. Die Zellzahl pro Milliliter wird auf 9×10^5 Zellen eingestellt. Hierzu wird die aktuelle Zelldichte der Kultur mittels einer Hämocyten-Zählkammer (Fuchs-Rosenthal) bestimmt und die Zellsuspension in einer Petrischale auf die erforderliche Zelldichte mit Medium verdünnt. Anschließend werden in einer 96-Wellplatte je 99 μL Zellsuspension pro Well ausgesät und 24 Stunden bei 37 °C im Brutschrank inkubiert.

Von den zu untersuchenden Testsubstanzen werden jeweils 10 mM Stammlösungen in Dimethylsulfoxid hergestellt, welche dann sechsmal nacheinander im Verhältnis 1:2 verdünnt werden. Der Nullwert enthält 1 μL Dimethylsulfoxid. Die Kontrollzellen werden mit reinem Nährmedium versetzt. Als Positivkontrolle wird eine Triton® X-100-Lösung in einer Endkonzentration von 1 $\mu\text{g/mL}$ zugesetzt. Von jeder Testlösung bzw. von reinem Dimethylsulfoxid und von der Triton® X-100-Stammlösung werden je 1 μL in je ein Well, welches schon mit 99 μL der HL-60 Zellsuspension befüllt ist, pipettiert und 24 Stunden bei 37 °C und 5 % CO_2 inkubiert. Danach wird jedes Well mit 10 μL MTT-Lösung (5 mg MTT in 1.0 mL PBS) versetzt und weitere 2 Stunden unter den oben angeführten Bedingungen inkubiert. Danach werden 190 μL Dimethylsulfoxid zugesetzt und nach einer Stunde sowie gelegentlichem Rütteln, wird die Platte photometrisch bei einer Wellenlänge von 570 nm (Referenzwellenlänge 630 nm) in einem ELISA-Reader (Dynex Technologies, Chantilly, USA) vermessen. Die statistische Auswertung sowie die Berechnung der IC_{50} -Werte erfolgt mithilfe der Prism® 4 Software (GraphPad, La Jolla USA).

7 Verzeichnisse

7.1 Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström (10^{-10} m)
Alk	Alkylrest
°C	Grad Celsius
CAN	Cer(IV)-ammoniumnitrat
CHIK	Chikungunya
CHIKF	Chikungunya-Fieber
CHIKV	Chikungunya-Virus
CLK1	cdc2-like kinase 1
cm	Zentimeter
d	Dublett
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
dd	Doppeldublett
ddd	Dublett eines Doppeldubletts
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
δ	Chemische Verschiebung
di-Boc	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMF-DMA	<i>N,N</i> -Dimethylformamid-dimethylacetal
DMSO	Dimethylsulfoxid
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektronenspray-Ionisation
FLT4	fms-related tyrosine kinase 4
<i>et al.</i>	und andere
EtOAc	Essigsäureethylester
EtOH	Ethanol
eV	Elektronenvolt
FSC	Flash-Säulenchromatographie
FT	Fourier-Transformation
g	Gramm
GC	Gaschromatographie

Verzeichnisse

GCMS	Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie
h	Stunde
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRMS	high resolution mass spectrometry (hochauflösende Masse)
Hz	Hertz
IC ₅₀ -Wert	inhibitory concentration (Konzentration eines Inhibitors, bei der die halbmaximale Inhibition beobachtet wird)
IR	Infrarot-Spektrometrie
J	Kopplungskonstante
KAT5	K (Lysin) Acetyltransferase 5
L	Liter
m	Multiplett
M	molar
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
mL	Milliliter
mmol	Millimol
mol	Mol
M _r	relative molare Masse
MS	Massenspektrometrie
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
μL	Mikroliter
μM	mikromolar
NAD ⁺	Nicotinadenindinukleotid, oxidiert
NADH	Nicotinadenindinukleotid, reduziert
NADPH	Nicotinadenindinukleotidtriphosphat
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
nM	nanomolar
NMR	nuclear magnetic resonance (Kernspinmagnetresonanz)
Ph	Phenylrest
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
ppm	parts per million
p-TsOH	
q	Quartett

Verzeichnisse

RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SEM	β -(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
t	Triplett
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TH	totaler Hemmhof
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
vATPase	vakuolar-Typ H ⁺ -ATPase
WH	Wachstumshemmung

Aminosäure	Dreibuchstabencode	Einbuchstabencode
Alanin	Ala	A
Arginin	Arg	R
Asparagin	Asn	N
Asparaginsäure	Asp	D
Cystein	Cys	C
Glutamin	Gln	Q
Glutaminsäure	Glu	E
Glycin	Gly	G
Histidin	His	H
Isoleucin	Ile	I
Leucin	Leu	L
Lysin	Lys	K
Methionin	Met	M
Phenylalanin	Phe	F
Prolin	Pro	P
Serin	Ser	S
Threonin	Thr	T
Tryptophan	Trp	W
Tyrosin	Tyr	Y
Valin	Val	V

7.2 Literaturverzeichnis

- [1] P. Cohen, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2002**, 1, 309–315.
- [2] S. K. Grant, *Cell. Mol. Life Sci.*, **2009**, 66, 1163–1177.
- [3] G. Manning, D. B. Whyte, R. Martinez, T. Hunter, S. Sudarsanam, *Science*, **2002**, 298, 1912–1934.
- [4] J. Zhang, P. L. Yang, N. S. Gray, *Nat. Rev. Cancer*, **2009**, 9, 28–39.
- [5] T. Winckler, I. Zündorf, T. Dingermann, *Pharm. Unserer Zeit*, **2008**, 37, 370–380.
- [6] S. K. Hanks, T. Hunter, *FASEB J.*, **1995**, 9, 576–596.
- [7] C. Du, M. McGuffin, B. Dauwalder, L. Rabinow, W. Mattox, *Molecular Cell*, **1998**, 2, 741–750.
- [8] S. Savaldi-Goldstein, *Plant Cell*, **2003**, 15, 926–938.
- [9] J. Prasad, J. L. Manley, *Mol. Cell. Biol.*, **2003**, 23, 4139–4149.
- [10] J. Valcárcel, M. R. Green, *Trends Biochem. Sci.*, **1996**, 21, 296–301.
- [11] J. F. Cáceres, G. R. Screaton, A. R. Krainer, *Genes Dev.*, **1998**, 12, 55–66.
- [12] J. P. Venables, *Cancer research*, **2004**, 64, 7647–7654.
- [13] N. A. Faustino, T. A. Cooper, *Genes Dev.*, **2003**, 17, 419–437.
- [14] M. Zu, C. Li, J.-S. Fang, W.-W. Lian, A.-L. Liu, L.-S. Zheng, G.-H. Du, *Molecules*, **2015**, 20, 19735–19747.
- [15] A. Karlas, N. Machuy, Y. Shin, K.-P. Pleissner, A. Artarini, D. Heuer, D. Becker, H. Khalil, L. A. Ogilvie, S. Hess, A. P. Maurer, E. Müller, T. Wolff, T. Rudel, T. F. Meyer, *Nature*, **2010**, 463, 818–822.
- [16] O. Fedorov, K. Huber, A. Eisenreich, P. Filippakopoulos, O. King, A. N. Bullock, D. Szklarczyk, L. J. Jensen, D. Fabbro, J. Trappe, U. Rauch, F. Bracher, S. Knapp, *Chem. Biol.*, **2011**, 18, 67–76.
- [17] A. Karlas, S. Berre, T. Couderc, M. Varjak, P. Braun, M. Meyer, N. Gangneux, L. Karo-Astover, F. Weege, M. Raftery, G. Schonrich, U. Klemm, A. Wurzlbauer, F. Bracher, A. Merits, T. F. Meyer, M. Lecuit, *Nature Commun.*, **2016**, 7, 11320.
- [18] M. C. Robinson, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **1955**, 49, 28–32.
- [19] W. Lumsden, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **1955**, 49, 33–57.
- [20] J. E. Voss, M.-C. Vaney, S. Duquerroy, C. Vonnrhein, C. Girard-Blanc, E. Crublet, A. Thompson, G. Bricogne, F. A. Rey, *Nature*, **2010**, 468, 709–712.
- [21] F. Johnson, *Bull. Sch. Orient. Studies*, **1922**, 2, 417–466.
- [22] A. M. Powers, A. C. Brault, Y. Shirako, E. G. Strauss, W. Kang, J. H. Strauss, S. C. Weaver, *J. Virol.*, **2001**, 75, 10118–10131.
- [23] O. Schwartz, M. L. Albert, *Nat. Rev. Microbiol.*, **2010**, 8, 491–500.
- [24] S. C. Weaver, M. Lecuit, *N. Engl. J. Med.*, **2015**, 372, 1231–1239.
- [25] D. M. Morens, A. S. Fauci, *N. Engl. J. Med.*, **2014**, 371, 885–887.

-
- [26] E. P. Calvo, F. Sánchez-Quete, S. Durán, I. Sandoval, J. E. Castellanos, *Acta tropica*, **2016**, 163, 32–37.
 - [27] L. Delang, N. Segura Guerrero, A. Tas, G. Querat, B. Pastorino, M. Froeyen, K. Dallmeier, D. Jochmans, P. Herdewijn, F. Bello, E. J. Snijder, X. de Lamballerie, B. Martina, J. Neyts, M. J. van Hemert, P. Leyssen, *J. Antimicrob. Chemother.*, **2014**, 69, 2770–2784.
 - [28] S. P. Manimunda, P. Vijayachari, R. Uppoor, A. P. Sugunan, S. S. Singh, S. K. Rai, A. B. Sudeep, N. Muruganandam, I. K. Chaitanya, D. R. Guruprasad, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **2010**, 104, 392–399.
 - [29] F. Simon, P. Parola, M. Grandadam, S. Fourcade, M. Oliver, P. Brouqui, P. Hance, P. Kraemer, A. Ali Mohamed, X. de Lamballerie, R. Charrel, H. Tolou, *Medicine*, **2007**, 86, 123–137.
 - [30] K. Laras, N. C. Sukri, R. P. Larasati, M. J. Bangs, R. Kosim, Djauzi, T. Wandra, J. Master, H. Kosasih, S. Hartati, C. Beckett, E. R. Sedyaningsih, H. J. 3. Beecham, A. L. Corwin, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **2005**, 99, 128–141.
 - [31] Centers for Disease Control and Prevention, *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, **2006**, 55, 1040–1042.
 - [32] E. Krastinova, I. Quatresous, A. Tarantola, *Euro Surveill.*, **2006**, 11, 3030.
 - [33] W. Taubitz, J. P. Cramer, A. Kapaun, M. Pfeffer, C. Drosten, G. Dobler, G. D. Burchard, T. Loscher, *Clin. Infect. Dis.*, **2007**, 45, e1-4.
 - [34] G. Rezza, L. Nicoletti, R. Angelini, R. Romi, A. C. Finarelli, M. Panning, P. Cordioli, C. Fortuna, S. Boros, F. Magurano, G. Silvi, P. Angelini, M. Dottori, M. G. Ciufolini, G. C. Majori, A. Cassone, *Lancet*, **2007**, 370, 1840–1846.
 - [35] Deutscher Ärzteverlag GmbH, R. D. Ärzteblatt, "Chikungunya-Fieber: Fallzahlen in Brasilien steigen stark (25.11.2016)", can be found under <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/71660/Chikungunya-Fieber-Fallzahlen-in-Brasilien-steigen-stark>.
 - [36] Y. Furuta, B. B. Gowen, K. Takahashi, K. Shiraki, D. F. Smee, D. L. Barnard, *Antiviral Res.*, **2013**, 100, 446–454.
 - [37] Z. Jin, L. K. Smith, V. K. Rajwanshi, B. Kim, J. Deval, *PLOS ONE*, **2013**, 8, e68347.
 - [38] D. Sissoko, C. Laouenan, E. Folkesson, A.-B. M'Lebing, A.-H. Beavogui, S. Baize, A.-M. Camara, P. Maes, S. Shepherd, C. Danel, S. Carazo, M. N. Conde, J.-L. Gala, G. Colin, H. Savini, J. A. Bore, F. Le Marcis, F. R. Koundouno, F. Petitjean, M.-C. Lamah, S. Diederich, A. Tounkara, G. Poelart, E. Berbain, J.-M. Dindart, S. Duraffour, A. Lefevre, T. Leno, O. Peyrouset, L. Irengue, N. Bangoura, R. Palich, J. Hinzmann, A. Kraus, T. S. Barry, S. Berette, A. Bongono, M. S. Camara, V. Chanfreau Munoz, L. Doumbouya, H. Souley, P. M. Kighoma, F. R. Koundouno, L. Rene, C. M. Loua, V.

- Massala, K. Moumouni, C. Provost, N. Samake, C. Sekou, A. Soumah, I. Arnould, M. S. Komano, L. Gustin, C. Berutto, D. Camara, F. S. Camara, J. Colpaert, L. Delamou, L. Jansson, E. Kourouma, M. Loua, K. Malme, E. Manfrin, A. Maomou, A. Milinouno, S. Ombelet, A. Y. Sidiboun, I. Verreckt, P. Yombouno, A. Bocquin, C. Carbonnelle, T. Carmoi, P. Frange, S. Mely, V.-K. Nguyen, D. Pannetier, A.-M. Taburet, J.-M. Treluyer, J. Kolie, R. Moh, M. C. Gonzalez, E. Kuisma, B. Liedigk, D. Ngabo, M. Rudolf, R. Thom, R. Kerber, M. Gabriel, A. Di Caro, R. Wolfel, J. Badir, M. Bentahir, Y. Deccache, C. Dumont, J.-F. Durant, K. El Bakkouri, M. Gasasira Uwamahoro, B. Smits, N. Toufik, S. van Cauwenberghe, K. Ezzedine, E. D'Ortenzio, L. Pizarro, A. Etienne, J. Guedj, A. Fizet, E. Barte de Sainte Fare, B. Murgue, T. Tran-Minh, C. Rapp, P. Piguet, M. Poncin, B. Draguez, T. Allaford Duverger, S. Barbe, G. Baret, I. Defourny, M. Carroll, H. Raoul, A. Augier, S. P. Eholie, Y. Yazdanpanah, C. Levy-Marchal, A. Antierrens, M. van Herp, S. Gunther, X. de Lamballerie, S. Keita, F. Mentre, X. Anglaret, D. Malvy, *PLOS Med.*, **2016**, *13*, e1001967.
- [39] C.-Q. Bai, J.-S. Mu, D. Kargbo, Y.-B. Song, W.-K. Niu, W.-M. Nie, A. Kanu, W.-W. Liu, Y.-P. Wang, F. Dafaie, T. Yan, Y. Hu, Y.-Q. Deng, H.-J. Lu, F. Yang, X.-G. Zhang, Y. Sun, Y.-X. Cao, H.-X. Su, Y. Sun, W.-S. Liu, C.-Y. Wang, J. Qian, L. Liu, H. Wang, Y.-G. Tong, Z.-Y. Liu, Y.-S. Chen, H.-Q. Wang, B. Kargbo, G. F. Gao, J.-F. Jiang, *Clin. Infect. Dis.*, **2016**, *63*, 1288–1294.
- [40] K. Huber, *Dissertation*, LMU, München, **2007**.
- [41] F. Giraud, G. Alves, E. Debiton, L. Nauton, V. Thery, E. Durieu, Y. Ferandin, O. Lozach, L. Meijer, F. Anizon, E. Pereira, P. Moreau, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 4474–4489.
- [42] P. M. Fresneda, P. Molina, J. A. Bleda, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 2355–2363.
- [43] K. Bettayeb, O. M. Tirado, S. Marionneau-Lambot, Y. Ferandin, O. Lozach, J. C. Morris, S. Mateo-Lozano, P. Drueckes, C. Schachtele, M. H. G. Kubbutat, F. Liger, B. Marquet, B. Joseph, A. Echalié, J. A. Endicott, V. Notario, L. Meijer, *Cancer Res.*, **2007**, *67*, 8325–8334.
- [44] L. K. Larsen, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, *J. Nat. Prod.*, **1994**, *57*, 419–421.
- [45] M. A. Radwan, M. El-Sherbiny, *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 1206–1211.
- [46] N. Hilz, *Dissertation*, LMU, München, **2011**.
- [47] A. Wurzlbauer, *Dissertation*, LMU, München, **2013**.
- [48] G. Bartoli, G. Palmieri, M. Bosco, R. Dalpozzo, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2129–2132.
- [49] F. Barth, C. Vernhet, M. Rinaldi-Carmona, C. E. Guillaumont-Legeay, US 2008/0275102 A1, **2008**.
- [50] X.-H. Xu, G.-K. Liu, A. Azuma, E. Tokunaga, N. Shibata, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 4854–4857.
- [51] S. Roy, A. Eastman, G. W. Gribble, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 7838–7845.

- [52] J.-B. Peng, Y. Qi, A.-J. Ma, Y.-Q. Tu, F.-M. Zhang, S.-H. Wang, S.-Y. Zhang, *Chem. Asian J.*, **2013**, 8, 883–887.
- [53] P. M. Fischer, S. Wang, C. Meades, M. J. Andrews, D. Gibson, K. Duncan, US 2009/0318446 A1, **2009**.
- [54] E. Rossignol, A. Youssef, P. Moreau, M. Prudhomme, F. Anizon, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 10169–10176.
- [55] H. Brederick, F. Effenberger, H. Botsch, H. Rehn, *Chem. Ber.*, **1965**, 98, 1081–1086.
- [56] J. Slätt, I. Romero, J. Bergman, *Synthesis*, **2004**, 2760–2765.
- [57] O. Kast, *Dissertation*, LMU, München, **2003**.
- [58] G. Bold, A. Floersheimer, P. Furet, P. Imbach, K. Masuya, J. G. Schoepfer, US 2005/0222171 A1, **2005**.
- [59] I. Ahmad, N. K. Mishra, T. Ghosh, *J Incl Phenom Macrocycl Chem*, **2013**, 76, 183–191.
- [60] L. He, P. Gilligan, R. Chorvat, A. G. Arvanitis, US 6,313,124 B1, **2001**.
- [61] A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 6722–6737.
- [62] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457–2483.
- [63] H. G. O. Becker, R. Beckert, *Organikum. Organisch-chemisches Grundpraktikum*, Wiley-VCH, Weinheim, **2015**.
- [64] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen. Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, Spektrum Akad. Verl., Berlin, **2009**.
- [65] P. Barraja, P. Diana, A. Carbone, G. Cirrincione, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 11625–11631.
- [66] J. Bergman, S. Rehn, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 9179–9185.
- [67] R. W. Middleton, H. Monney, J. Parrick, *Synthesis*, **1984**, 740–743.
- [68] R. F. Abdulla, R. S. Brinkmeyer, *Tetrahedron*, **1979**, 35, 1675–1735.
- [69] M. Bosco, R. Dalpozzo, G. Bartoli, G. Palmieri, M. Petrini, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1991**, 657.
- [70] R. Dalpozzo, G. Bartoli, *Curr. Org. Chem.*, **2005**, 9, 163–178.
- [71] J. R. Heemstra Jr., C. T. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 14024–14025.
- [72] O. Ottoni, A. d. V. F. Neder, A. K. B. Dias, R. P. A. Cruz, L. B. Aquino, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 1005–1007.
- [73] E. A. Bliss, R. J. Griffin, M. F. G. Stevens, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 2217.
- [74] W. Zerweck, K. Keller, US 2,211,710, **1940**.
- [75] P. B. Russell, G. H. Hitchings, B. H. Chase, J. Walker, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 5403–5405.
- [76] P. B. Russell, G. H. Hitchings, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 3763–3770.
- [77] M. Jachak, M. Mittelbach, U. Krießmann, H. Junek, *Synthesis*, **1992**, 275–276.
- [78] B. H. Chase, J. Walker, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 3518–3525.
- [79] T. J. de Boer, H. J. Backer, *Organic Syntheses*, **1956**, 36, 16.

- [80] J. Haddow, C. J. Suckling, H. C. S. Wood, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 1297.
- [81] S. B. Bharate, R. R. Yadav, S. I. Khan, B. L. Tekwani, M. R. Jacob, I. A. Khan, R. A. Vishwakarma, *Med. Chem. Commun.*, **2013**, 4, 1042.
- [82] B. Corbel, F. Michaud, L. Meijer, G. Simon, H. Couthon-Gourves, J.-P. Haelters, N. Kervarec, *J. Heterocyclic Chem.*, **2007**, 44, 793–801.
- [83] K. M. Dawood, Z. E. Kandeel, A. M. Farag, *J. Chem. Res. (S)*, **1998**, 208–209.
- [84] A. P. Gehring, *Dissertation*, LMU, München, **2013**.
- [85] M. M. Faul, L. L. Winneroski, C. A. Krumrich, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 6053–6058.
- [86] L. T. Pierce, M. M. Cahill, F. O. McCarthy, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 4601–4611.
- [87] M. W. Rowbottom, R. Faraoni, Q. Chao, B. T. Campbell, A. G. Lai, E. Setti, M. Ezawa, K. G. Sprankle, S. Abraham, L. Tran, B. Struss, M. Gibney, R. C. Armstrong, R. N. Gunawardane, R. R. Nepomuceno, I. Valenta, H. Hua, M. F. Gardner, M. D. Cramer, D. Gitnick, D. E. Insko, J. L. Apuy, S. Jones-Bolin, A. K. Ghose, T. Herbertz, M. A. Ator, B. D. Dorsey, B. Ruggeri, M. Williams, S. Bhagwat, J. James, M. W. Holladay, *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 1082–1105.
- [88] K. N. Hojczyk, P. Feng, C. Zhan, M.-Y. Ngai, *Angew. Chem.*, **2014**, 126, 14787–14791.
- [89] H. F. Anwar, M. H. Elnagdi, *Arkivoc*, **2009**, 2009, 198–250.
- [90] R. D. Wilson, S. P. Watson, S. A. Richards, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2827–2830.
- [91] H. R. Snyder, C. W. Smith, J. M. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, 66, 200–204.
- [92] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.*, **2001**, 113, 2056–2075.
- [93] R. Huisgen, *Angew. Chem.*, **1963**, 75, 604–637.
- [94] R. Huisgen, *Angew. Chem.*, **1963**, 75, 742–754.
- [95] V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 2006, 51–68.
- [96] L. Liang, D. Astruc, *Coordination Chemistry Reviews*, **2011**, 255, 2933–2945.
- [97] D. Kunz, *Chem. Unserer Zeit*, **2009**, 43, 224–230.
- [98] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 15998–15999.
- [99] M. de Lourdes G. Ferreira, L. C. S. Pinheiro, O. A. Santos-Filho, M. D. S. Peçanha, C. Q. Sacramento, V. Machado, V. F. Ferreira, T. M. L. Souza, N. Boechat, *Med. Chem. Res.*, **2014**, 23, 1501–1511.
- [100] M. T. Berry, D. Castrejon, J. E. Hein, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 3676–3679.
- [101] D. R. Sutherland, G. Tennant, *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 2156–2162.
- [102] E. Lieber, T. S. Chao, C. N. R. Rao, *J. Org. Chem.*, **1957**, 22, 654–662.
- [103] E. Lieber, C. N. R. Rao, T. V. Rajkumar, *J. Org. Chem.*, **1959**, 24, 134–135.
- [104] J. R. E. Hoover, A. R. Day, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 5832–5836.
- [105] V. Du Vigneaud, O. K. Behrens, *J. Biol. Chem.*, **1937**, 117, 27–36.

- [106] D. Hédou, E. Deau, C. Dubouilh-Benard, M. Sanselme, A. Martinet, E. Chosson, V. Levacher, T. Besson, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 2013, 7533–7545.
- [107] M. Wrobel, *Dissertation*, LMU, München, **2013**.
- [108] M. Lukáč, E. Smoláriková, I. Lacko, F. Devínsky, *Acta Fac. Pharm. Univ. Comenianae: Tomus LII 2005*, **2005**, 31–45.
- [109] K. Horita, T. Yoshioka, T. Tanaka, Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 3021–3028.
- [110] S. de Lamo Marin, T. Martens, C. Mioskowski, J. Royer, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 10592–10595.
- [111] J. M. Verkade, L. J. van Hemert, P. J. Quaedflieg, P. L. Alsters, F. L. van Delft, F. P. Rutjes, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 8109–8113.
- [112] P. G. M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, New Jersey, **2014**.
- [113] S. D. Bull, S. G. Davies, G. Fenton, A. W. Mulvaney, R. S. Prasad, A. D. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3765–3774.
- [114] B. Hungerhoff, S. S. Samanta, J. Roels, P. Metz, *Synlett*, **2000**, 77–79.
- [115] E. Haak, I. Bytschkov, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 2002, 457–463.
- [116] D. Taniyama, M. Hasegawa, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 5533–5536.
- [117] C. A. Gittins née Jones, M. North, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 3789–3799.
- [118] P. J. Kocieński, *Protecting groups*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **2005**.
- [119] Y. Ju, D. Kumar, R. S. Varma, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 6697–6700.
- [120] A. Q. Costales, S. Huang, J. Jin, Z. Liu, S. Pecchi, D. Poon, J. Tellew, WO 2011/023773 A1, **2011**.
- [121] K. M. Clapham, A. E. Smith, A. S. Batsanov, L. McIntyre, A. Pountney, M. R. Bryce, B. Tarbit, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2007, 5712–5716.
- [122] M. A. Düfert, K. L. Billingsley, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 12877–12885.
- [123] C.-H. Yao, J.-S. Song, C.-T. Chen, T.-K. Yeh, T.-C. Hsieh, S.-H. Wu, C.-Y. Huang, Y.-L. Huang, M.-H. Wang, Y.-W. Liu, C.-H. Tsai, C. R. Kumar, J.-C. Lee, *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 32–38.
- [124] J. M. Nhlapo, *Dissertation*, University of the Witwatersrand, Johannesburg, **2005**.
- [125] S.-Y. Chou, H. J. Tsai, *Drug Dev. Res.*, **2011**, 72, 247–258.
- [126] B. O. A. Tasch, D. Antovic, E. Merkul, T. J. J. Müller, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 2013, 4564–4569.
- [127] C. E. Tucker, J. Davidson, P. Knochel, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 3482–3485.
- [128] M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 164–168.
- [129] M. Murata, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 6458–6459.

- [130] T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 7508–7510.
- [131] T. Kikuchi, Y. Nobuta, J. Umeda, Y. Yamamoto, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 4967–4971.
- [132] A. Kunai, T. Sakurai, E. Toyoda, M. Ishikawa, Y. Yamamoto, *Organometallics*, **1994**, 13, 3233–3236.
- [133] R. A. Benkeser, J. M. Gaul, W. E. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 3666–3667.
- [134] O. Baudoin, D. Guénard, F. Guéritte, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 9268–9271.
- [135] E. Merkul, E. Schäfer, T. J. J. Müller, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 3139–3141.
- [136] B. Witulski, N. Buschmann, U. Bergsträsser, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 8473–8480.
- [137] P. Kannaboina, K. Anilkumar, S. Aravinda, R. A. Vishwakarma, P. Das, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 5718–5721.
- [138] M. Kitano, A. Kojima, K. Nakano, A. Miyagishi, T. Noguchi, N. Ohashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, 47, 1538–1548.
- [139] A. Tsotinis, P. A. Afroudakis, K. Davidson, A. Prashar, D. Sugden, *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 6436–6440.
- [140] W. Chen, K. Sana, Y. Jiang, E. V. S. Meyer, S. Lapp, M. R. Galinski, L. S. Liebeskind, *Organometallics*, **2013**, 32, 7594–7611.
- [141] T. Shinada, M. Hamada, K. Miyoshi, M. Higashino, T. Umezawa, Y. Ohfune, *Synlett*, **2010**, 2141–2145.
- [142] O. Y. Yuen, M. Charoensak, C. M. So, C. Kuhakarn, F. Y. Kwong, *Chem. Asian J.*, **2015**, 10, 857–861.
- [143] R. Frank, T. Christoph, K. Schiene, J. de Vry, N. Damann, B. Lesch, G. Bahrenberg, D. J. Saunders, H. Stockhausen, Y.-S. Kim, M.-S. Kim, J. Lee, WO/2013/068461, **2013**.
- [144] A. J. Barker, J. G. Kettle, A. W. Faull, WO/1999/007351A2, **1999**.
- [145] D. Zhao, D. L. Hughes, D. R. Bender, A. M. DeMarco, P. J. Reider, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3001–3006.
- [146] T. Sakamoto, T. Nagano, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, 36, 2248–2252.
- [147] R. R. Suresh, K. C. K. Swamy, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 6959–6969.
- [148] R. B. Carlin, E. E. Fisher, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 3421–3424.
- [149] R. B. Carlin, G. W. Larson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 934–941.
- [150] H. Ishii, Y. Murakami, T. Furuse, K. Hosoya, N. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.*, **1973**, 21, 1495–1505.
- [151] H. Ishii, Y. Murakami, H. Takeda, T. Furuse, *Chem. Pharm. Bull.*, **1974**, 22, 1981–1989.
- [152] H. Ishii, Y. Murakami, Y. Suzuki, N. Ikeda, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 11, 1181–1184.
- [153] H. Ishii, Y. Murakami, T. Ishikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, 38, 597–604.

- [154] H. Ishii, Y. Murakami, K. Hosoya, H. Takeda, Y. Suzuki, N. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.*, **1973**, 21, 1481–1494.
- [155] Y. Murakami, T. Watanabe, H. Takahashi, H. Yokoo, Y. Nakazawa, M. Koshimizu, N. Adachi, M. Kurita, T. Yoshino, T. Inagaki, M. Ohishi, M. Watanabe, M. Tani, Y. Yokoyama, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 45–64.
- [156] Y. Murakami, T. Watanabe, Y. Yokoyama, J. Naomachi, H. Iwase, N. Watanabe, M. Morihata, N. Okuyama, H. Kamakura, T. Takahashi, H. Atoda, T. Tojo, K. Morita, H. Ishii, *Chem. Pharm. Bull.*, **1993**, 41, 1910–1919.
- [157] E. Pretsch, P. Bühlmann, M. Badertscher, *Spektroskopische Daten zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2010**.
- [158] M. Schnürch, M. Spina, A. F. Khan, M. D. Mihovilovic, P. Stanetty, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 1046–1057.
- [159] N. Proust, M. Chellat, J. Stambuli, *Synthesis*, **2011**, 3083–3088.
- [160] M. H. Mach, J. F. Bunnett, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 4660–4666.
- [161] J. T. Kueth, K. M. Maloney, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 5248–5258.
- [162] R. Bao, C. Lai, C. Qian, WO/2011/130628A1, **2011**.
- [163] K. Rüben, A. Wurzlbauer, A. Walte, W. Sippl, F. Bracher, W. Becker, *PLOS ONE*, **2015**, 10, e0132453.
- [164] F. C. Schaefer, G. A. Peters, *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 412–418.
- [165] J. Stieglitz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1910**, 32, 221–231.
- [166] "Aspergillus", can be found under <http://www.schimmel-schimmelpilze.de/aspergillus.html>, **2011**.
- [167] S. C. Watkinson, L. Boddy, N. P. Money, *The Fungi*, Academic Press is an imprint of Elsevier, Waltham, MA, **2015**.
- [168] T. Mosmann, *J. Immunol. Methods*, **1983**, 65, 55–63.
- [169] A. Kreutzberger, D. Wiedemann, *Liebigs Ann. Chem.*, **1977**, 1977, 537–544.